UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1970 N° 173

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA VACCINATION ANTIGRIPPALE AU SEIN D'UNE COLLECTIVITÉ DE TRAVAILLEURS

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

présentée et soutenue publiquement en Octobre 1970

par

Richard JUAN

Ancien externe des Hôpitaux

Lauréat de la Faculté

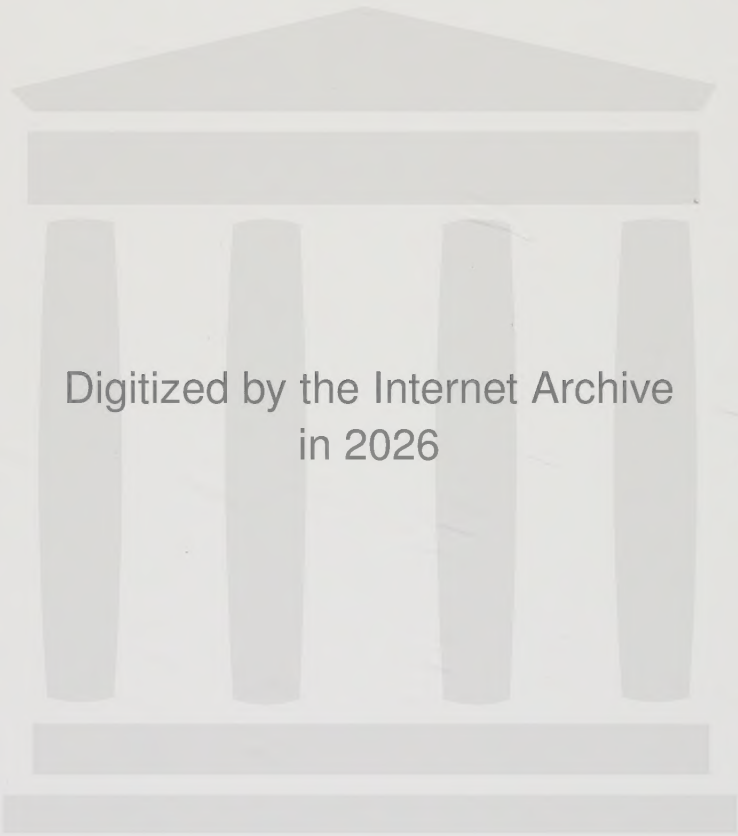
Membres du Jury	Mme	L. ENJALBERT	Président
	M.	Y. LE TALLEC	Assesseurs
	Mme	M.-B. LARENG	
	M.	G. LARROUY	
	M.	J. P. SEGUELA	Suppléant

IMPRIMERIE DULAURIER

23, rue Dulaurier, 23

TOULOUSE

1970


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536520_0053

ERRATA

page 36, 3e alinéa :
à la place de "Vernet", lire "Vervet".

page 36, 3e alinéa : à la place de "l'isolement de la culture", lire "l'isolement et la culture".

page 36, 4e alinéa : à la place de "absorbé sur", lire "adsorbé sur".

page 56, 1er alinéa : à la place de "l'Institut Pasteur" lire, "l'Equipe de WERNER".

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA VACCINATION ANTIGRIPPALE AU SEIN D'UNE COLLECTIVITÉ DE TRAVAILLEURS

Ceux qui opposent la clinique au laboratoire montrent qu'ils n'ont rien compris à l'un et à l'autre.

Claude RICHET, 1900.

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1970 N° 173

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA VACCINATION ANTIGRIPPALE AU SEIN D'UNE COLLECTIVITÉ DE TRAVAILLEURS

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

présentée et soutenue publiquement en Octobre 1970

par

Richard JUAN

Ancien externe des Hôpitaux
Lauréat de la Faculté

Membres du Jury	Mme	L. ENJALBERT	Président
	M.	Y. LE TALLEC	Assesseurs
	Mme	M.-B. LARENG	
	M.	G. LARROUY	
	M.	J. P. SEGUELA	Suppléant

IMPRIMERIE DULAURIER
23, rue Dulaurier, 23
TOULOUSE
1970

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN	MM.	LAZORTHES.
Assesseur (Médecine)		MONNIER.
Assesseur (Pharmacie)		BREUILLAUD.
Doyens honoraires		GORSE, CALVET, BRUSTIER.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM.	VALLOIS	MOREL.
	TAPIE.	BOUISSET.
	DELAS.	CALMETTES.
	RISER.	THOMAS
	BUGNARD	LAGROT
	VINCENT.	DULUQ

SECTION MEDECINE

Clinique médicale et Cardiologie	MM.	MERIEL.
Clinique médicale Sud		GADRAT.
Clinique Chirurgicale		FICAT.
Clinique chirurgicale et Gynécologie		FABRE (P.).
Clinique chirurgicale et du Cancer		GRIMOUD
Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie		PASQUIE.
Clinique Chirurgicale orthopédique et traumatologique		RIEUNAU.
Clinique de Chirurgie Cardio-Vasculaire		ENJALBERT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		BAZEX.
Clinique des maladies des Voies urinaires		LHEZ.
Clinique des Maladies infectieuses		N...
Clinique médicale infantile et Puériculture		SOREL.
Clinique médicale de la 1re enfance		BARDIER.
Clinique de Neuro-chirurgie		LAZORTHES.
Clinique de Neurologie et Psychiatrie		GERAUD.
Clinique obstétricale		PONTONNIER.
Clinique Odonto-Stomatologie		CADENAT.
Clinique Ophtalmologique		N...
Clinique O.R.L. et de Chirurgie maxillo-faciale		CALVET.
Pneumo Phtisiologie		DELAUDE.
Clinique Rhumatologique		RUFFIE (R.).
Accouchement et Obstétricie sociale		JAHIER
Anatomie		BASTIDE.
Anatomie appliquée		POULHES.
Anatomie pathologique		FABRE (J.).
Anesthésie et réanimation		LARENG.
Bactériologie et Virologie		ENJALBERT (Mme)
Biophysique Médicale A		AUVERGNAT.
Biophysique Médicale B		BRU.
Chimie biologique		VALDIGUIE (P.).
Electroradiologie		MARQUES.
Embryologie générale		BROUSSY (Jean).
Hématologie		RUFFIE Jacques.
Histologie		BIMES.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie		DARNAUD.
Médecine légale et du Travail		PLANQUES.
Hygiène et Médecine Sociale		MONNIER.
Immunologie		DUCOS.
Pathologie chirurgicale		DAMBRIN.
Pathologie générale et médecine expérimentale		SENDRAIL.
Pathologie médicale		RIBAUT.
Physiologie		LAPORTE (Y.).
Physiologie appliquée et Pharmacologie		BAISSET.
Sémiologie et Clinique médicale		LAPORTE (J.).
Thérapeutique		DARDENNE.

UNIV. LEIDEN BIBL.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Histologie et Embriologie	MM.	GUILHEM.
Anatomie Pathologique		BOUISSOU
Biochimie médicale		DOUSTE-BLAZY
Histologie et embryologie		PLANEL.
Maladies Infectieuses		ARMENGAUD.
Oto-Rhino-Laryngologie		CLAUX.
Pathologie médicale		BOULARD.
Physiologie		MONTASTRUC.
		BESSOU.
Physique médicale		COMMANAY.
Pneumo-phtisiologie		MIGUERES.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique		FABRE (J)
Bactériologie, Parasitologie, Virologie		Mme LARENG
Biochimie médicale	MM.	VALDIGUIE P.
Chirurgie générale		GEDEON.
		SARRAZIN.
Chirurgie toracique et Cardio Vasculaire		ESCHAPASSE.
Electro-Radiologie		PONS.
Electroradiologie		ROULLEAU.
Médecine générale et Thérapeutique		BOLLINELLI.
		SUC.
Ophtalmologie		DEODATI
Pédiatrie		DALOUS
		REGNIER.
Neurochirurgie		ESPAGNO (J.).
Médecine générale		RIBET.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Carcinologie	ESTRADE.
Médecine Générale et Thérapeutique	BES.
Pathologie expérimentale	GLEIZES.
Médecine Générale	ARLET (J.).
Thérapeutique. Réanimation médicale, Rééducation fontionnelle et Hydrologie	SALVADOR M.
Radiologie	COMBES Pierre
Pneumo-Phtisiologie	ALBAREDE J.L.
Pédiatrie généralisée médicale	ROCHICCIOLI P.
Chirurgie générale	ESCAT Jean
	COSTAGLIOLA
Orthopédie, Traumatologie Chirurgie Plastique et Reconstructive	UTHEZA Guy
Urologie	FONTONNIER F.
Histologie, Embryologie, Cytogénétique	SOLEILHAVOUP J.P
Biophysique	GUIRAUD Robert
Physiologie	PAGES Bernard
Parasitologie	LARROUY
Immunologie Hématologie Maladies du Sang	BIERME Robert
Anatomie et Organogénèse	JUSKIEWENSKI

AGREGES

Médecine générale	MM.	CALAZEL.
		RASCOL.
		LE TALLEC.
Chirurgie générale		GAUBERT.
Dermathologie Syphiligraphie		DUPRE.
Hydrologie		DENARD.
Médecine légale		GREZE-RUEFF.
Neurologie et Psychiatrie		GAYRAL.
Obstétrique		ESPAGNO (G.).
Ophtalmologie		BEC.

AGREGES LIBRES

Chirurgie générale	SOUQUET.
Pathologie Chirurgicale	DIEULAFE.

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Psychiatrie	M.	LABOUCARIE.

SECTION PHARMACIE

Botanique et Cryptogamie		N...
Chimie analytique	MM.	PITET.
Toxicologie, Hygiène, et Hydrologie		BOURBON.
Chimie Pharmaceutique		BLANC.
Microbiologie		BREUILLAUD.
Pharmacie chimique et Pharmacodynamie		CAUJOLLE.
Pharmacie galénique et Matière médicale		STANISLAS.
Physiologie, Zoologie et parasitologie pharmaceutiques		ROUX

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie		COUTURIER.
Sciences naturelles	Mme	CAUJOLLE.
Toxicologie	M.	BROUSSY (G.).

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Chimie Organique	MM.	BERTRAND
Zoologie		GAYREL

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Botanique	Mme	LASCOMBES
Microbiologie		MICHEL (G.).
Pharmacodynamie		CROS (J.).
Physiologie		DUMAS (J. C.).
Pharmacie galénique		ROUFFIAC (R.).
Chimie biologique		SOULA (G.).
Toxicologie		MALBOSC (R.).

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire principal	M.	ROCHE.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891)

Je dédie ce travail à :

MES CHERS DISPARUS

MES PARENTS

MON FRERE JEAN-MARIE

MES GRANDS-PARENTS

TOUTE MA FAMILLE

TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

En témoignage de mon affection.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Madame le Professeur L. ENJALBERT

Professeur de Bactériologie-Virologie
Biologiste des Hôpitaux

Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Vous nous avez accueilli avec bienveillance dans votre service et vous nous avez fait bénéficier de votre enseignement.

Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre respectueux attachement et de notre sincère reconnaissance.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur Y. Le Tallec

Professeur Agrégé de Médecine

Avec une particulière bienveillance vous avez guidé nos premiers pas dans la carrière médicale ; d'abord à la Faculté, puis à l'hôpital nous avons pu apprécier votre expérience, votre grande finesse clinique, elles-mêmes enrichies d'une extrême délicatesse pour le plus grand bien de vos élèves et de vos patients.

Comment en quelques mots vous exprimer notre plus vive reconnaissance et vous assurer de notre solide attachement.

Madame le Professeur M.B. Lareng

Professeur de Bactériologie-Parasitologie-Virologie
Biologiste des Hôpitaux

Vous nous avez fait bénéficier de votre enseignement à la faculté, puis accueilli avec bienveillance et générosité dans votre équipe.

Avant de nous faire l'honneur de nous juger et en vous assurant de notre dévouement, permettez-nous de vous remercier et de vous exprimer notre respectueuse admiration.

Monsieur le Professeur G. LARROUY

Maître de Conférence, Agrégé de Parasitologie
Biologiste des Hôpitaux

Vous nous avez ouvert les portes du laboratoire de Parasitologie et fait bénéficier de l'étendue de vos connaissances.

Votre dynamisme, votre gentillesse en toutes occasions resteront pour nous un exemple.

Sachez toute la respectueuse admiration que vous nous inspirez et la profonde gratitude que nous éprouvons pour la sympathie que vous nous témoignez.

Monsieur le Docteur J.-P. SEGUELA

Chef de Travaux à la Faculté
Biologiste des Hôpitaux

Votre attention, voici quelques années déjà, nous a permis l'accès au Laboratoire de Parasitologie. Depuis vous n'avez cessé de nous témoigner en toutes circonstances d'un puissant et bienveillant soutien.

Veuillez trouver ici toute notre reconnaissance et soyez assuré de notre amitié.

Monsieur le Professeur G. ANDRIEU

Professeur de Clinique des Maladies Infectieuses
Biologiste des Hôpitaux
Officier de la Légion d'Honneur

Vous avez personnifié pour nous « Le Grand Patron » dans le sens le plus noble du terme. Nous ne vous oublierons pas.

Nous voudrions dire ici à sa famille notre tristesse d'avoir vu partir si vite celui que nous appellerons toujours Notre Maître.

Monsieur le Professeur M. ARMENGAUD

Professeur des Maladies Infectieuses

Durant nos stages hospitaliers, nous avons bénéficié de l'étendue de vos connaissances et de votre particulière gentillesse.

Permettez-nous de vous exprimer notre respectueuse gratitude.

Monsieur le Docteur F.-B. SOULA

Assistant à la Faculté - Assistant des Hôpitaux

Nous vous remercions pour votre importante collaboration à ce travail.

Recevez ici nos remerciements et l'expression de notre amitié.

Monsieur le Docteur R. BILLIERES

Médecin du Personnel de la Société l'Epargne

Vous êtes à l'origine de cette campagne de vaccination.

Vous êtes de ceux qui ont compris tout l'intérêt de l'association entre la clinique et le laboratoire.

Nous vous remercions de votre étroite et fructueuse collaboration.

SOMMAIRE

INTRODUCTION

Chapitre I : HISTORIQUE

Chapitre II : EPIDEMIOLOGIE

Chapitre III : ETUDE CLINIQUE DE LA GRIPPE

Chapitre IV : ETUDE VIROLOGIQUE DES MYXOVIRUS INFLUENZAE

- Caractères généraux des constituants des myxovirus influenzae
- Culture
- Multiplication
- Variations antigéniques
- Etude comparée des paramyxovirus

Chapitre V : TECHNIQUES BIOLOGIQUES DE DIAGNOSTIC

- Mise en évidence du virus
- Méthodes de diagnostic sérologique

Chapitre VI : PREVENTION ET TRAITEMENT DE LA GRIPPE

- Vaccination antigrippale
- Chimioprophylaxie
- Chimiothérapie

Chapitre VII : RESULTATS DE NOTRE CAMPAGNE DE VACCINATION

- Matériels et méthodes
- Résultats et discussions
- Intérêt de la vaccination antigrippale sur le plan socio-économique

CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Parmi les maladies infectieuses, la grippe est celle dont l'évolution est la plus imprévisible. La plasticité des virus de la grippe leur confère des aptitudes pathogènes qui se manifestent de façon explosive et atteignent périodiquement le monde entier.

La vaste pandémie de 1918-1919 *a fait à elle seule plus de victimes que la guerre elle-même* (20 *millions de décès*). *Par la suite la grippe s'est manifestée de façon sporadique ou faiblement épidémique, touchant notre pays à intervalles réguliers de* 10 *à* 12 *ans. Dans son ampleur la pandémie de* 1957 *connue sous le nom de grippe asiatique rejoint la grippe espagnole. Cependant malgré sa diffusion mondiale en quelques semaines, elle s'est montrée beaucoup moins grave. La récente épidémie, dite grippe de Hong Kong, bien qu'attendue, a provoqué en France* 10 888 *décès, pour le seul mois de décembre* 1969, *soit autant qu'en toute une année lorsque la grippe sévit à l'état endémique.*

Ainsi la grippe occupe une place importante parmi les grandes maladies infectieuses qui n'ont pu encore être vaincues Son retentissement socio-économique est considérable (*les seules dépenses pharmaceutiques ont augmenté en moyenne de* 30 % *pendant l'épidémie*), *elle peut désorganiser pendant plusieurs semaines les structures de tout un pays, voire le paralyser temporairement. Elle affecte toute l'humanité mais les âges extrêmes de la vie lui paient le plus lourd tribut, en général du fait des complications bactériennes secondaires, malgré l'usage des antibiotiques. Aussi la prévention de la grippe, devant la pauvreté des moyens curatifs dont nous disposons, reste la préoccupation majeure de toutes les catégories intéressées.*

Ces données nous ont amené à entreprendre une campagne de vaccination anti grippale au sein d'une collectivité de travailleurs, peu de temps avant que l'épidémie Hong-Kong n'atteigne Toulouse. Nous avons étudié les résultats tant cliniques que biologiques de cette vaccination.

A la faveur de ce travail, nous avons cru bon de faire état de l'épidémiologie et des aspects cliniques de la grippe, de l'étude des myxovirus influenzae en pleine évolution et des techniques biologiques de diagnostic.

Notre propos est dans une deuxième partie d'exposer nos moyens de lutte contre la grippe, tant sur le plan essentiel de la prophylaxie vaccinale, que sur le plan strictement thérapeutique.

Nous exposerons ces deux chapitres après un bref rappel historique, puis en conclusion nous discuterons l'ensemble de nos résultats.

La réalisation de ce travail a été possible grâce à la direction de notre Maître, Mme le Professeur Enjalbert et à l'accueil compréhensif et bienveillant de Mme le Professeur Lareng.

Nous tenons à remercier le Docteur Billières et le Docteur Soula de l'aide précieuse qu'ils nous ont apportée.

HISTORIQUE

La grippe en tant que maladie infectieuse et épidémique est connue des cliniciens depuis fort longtemps : il existe déjà de nombreuses descriptions des épidémies de « fièvre catarrhale » dans les récits d'HIPPOCRATE. L'étude clinique véritable de la grippe commence au Moyen Age, en 1358, avec Matteo VILLANI à Florence à la suite d'une épidémie née sous « l'influenza d'un freddo » d'où son premier nom « Influenza ». On trouve dans les documents réunis par HIRSCH le récit des pandémies de grippe de 1580 et 1749. Le terme de grippe est utilisé pour la première fois par SAUVAGE, en 1742 : l'étymologie nous apprend que le mot grippe vient de l'allemand « greifen » qui signifie saisir.

Au XIX[e] siècle, deux épidémies sont restées célèbres :

— la première en 1837 permet à PETREQUIN de préciser la description clinique de la maladie, à la suite d'une épidémie partie de Suède ;

— la seconde en 1889, grande pandémie mondiale allant de l'est vers l'ouest, partie d'Asie, ouvre l'ère bactériologique avec les travaux de PFEIFFER qui croit découvrir le germe.

Au XX[e] siècle, la pandémie de grippe espagnole de 1918-1919 a laissé le souvenir d'un véritable fléau ; la grippe évoluant en deux vagues, l'une nerveuse, l'autre pulmonaire, a fait 20 millions de morts. En 1948, une épidémie sans gravité a été décrite sous le nom de grippe italienne. La pandémie de 1957 est connue sous le nom de grippe asiatique : elle s'est montrée heureusement baucoup moins grave que la grippe espagnole. En juillet 1968, une nouvelle pandémie débuta à

Hong-Kong : en octobre-novembre, les premières épidémies importantes sont apparues aux U.S.A. La France fut faiblement touchée vers la fin janvier. Ce n'est qu'en novembre 1969, que l'épidémie déferla peu à peu sur tout le pays.

Les premières études biologiques de la grippe datent de PFEIFFER (1889) qui décrivit un germe longtemps considéré comme spécifique de la maladie : Hémophilus Influenzae. On s'aperçut assez vite de l'erreur. Les recherches biologiques sont intensifiées à partir de 1918. SELBY, filtrant des mucosités de grippés sur filtre Chamberland, inocule le filtrat à des volontaires et détermine ainsi l'apparition d'un épisode fébrile, asthénique, s'accompagnant de céphalées, de rachialgies. Cette expérience fut controversée, l'auteur opérant en milieu grippal. Ch. NICOLLE et LEBAILLY (1919) reprennent cette étude en dehors de toute notion de contage et préparant le même filtrat, provoquent chez l'homme une grippe de type septicémique pure.

DUJARRIC DE LA RIVIÈRE s'inocule le sang filtré de sujets atteints de la grippe : la maladie apparaît 4 à 5 jours après ; trois semaines plus tard, recommençant l'injection, il ne contracte plus la grippe, mettant ainsi en évidence l'immunité conférée par la première atteinte. SHOPE, étudiant le Hog-flu (1931-1933), dissocie la forme septicémique pure, virale, de la grippe et la forme pulmonaire compliquée, virale et bactérienne.

Dans le même temps est réalisée l'inoculation à l'animal, en l'occurence le furet, par voie nasale ; SMITH, ANDREWS et LAIDLAW provoquent de cette manière une maladie transmissible en série, très semblable à la maladie humaine.

BURNET en 1935 cultive pour la première fois le virus sur la membrane chorio-allantoïque de l'œuf embryonné.

C'est encore lui qui le premier, tenta expérimentalement sur la souris la vaccination antigrippale par voie aérienne avec un virus vivant atténué.

La première méthode appliquée au séro-diagnostic de la grippe par SMITH en 1936 est la méthode de déviation du complément. La deuxième méthode sérologique d'application mondiale est la réaction de Hirst ou réaction de l'inhibition de l'hémagglutination. Mise au point par MCCLELLAND, HARE et surtout HIRST, elle fut améliorée en Amérique par SALK et en Europe à l'Institut Pasteur par LEPINE et ses collaborateurs.

Les premiers vaccins tués furent utilisés de façon systématique par l'Armée Américaine dès 1943. Le Centre Mondial de la Grippe à Londres a été créé par l'O.M.S. en 1947 sous la direction de Sir Christoffer ANDREWES.

EPIDEMIOLOGIE

Chaque épidémie possède son caractère propre, mais on peut dégager quelques traits généraux : la grippe éclate par poussées brutales, et aucune barrière n'entrave sa propagation. Elle n'est pas soumise comme les autres infections à la loi de la balance entre les immunisés et les susceptibles. C'est la maladie égalitaire par excellence. Nul n'y échappe.

Elle se transmet par contact direct, de rhino-pharynx à rhino-pharynx, par inhalation de particules virales projetées lors de la conversation, lors de la toux et de l'éternuement. Il n'y a pas de porteur précoce, le malade est contagieux pendant les trois premiers jours.

Les déplacements humains règlent la diffusion de la grippe, d'où la rapidité d'éclosion en plusieurs foyers des épidémies récentes. Classiquement, la maladie progresse d'est en ouest, et du nord au sud ; aujourd'hui la rapidité des moyens de communication explique son ubiguïté. La survenue des épidémies de grippe ne peut se prévoir, mais la marche des épidémies se suit grâce à un réseau centralisant les renseignements du monde entier (Centre Mondial de la Grippe à Londres).

Les épidémies s'accompagnent d'un accroissement de la mortalité générale : 250 000 décès par an en Europe de l'Ouest, principalement chez l'enfant de moins de 5 ans, surtout le nourrisson et l'homme âgé de plus de 65 ans. La grippe est la plus meurtrière des maladies infectieuses du nourrisson. Elle est la fin habituelle des vieillards et des insuffisants respiratoires chroniques. Mais la grippe frappe tout aussi volontiers les adultes sains ; en quelques jours la presque totalité de la popu-

lation est atteinte. Les grandes épidémies s'échelonnent en plusieurs mois dans un même pays, en plusieurs semaines dans une même ville, comme nous avons pu le voir cet hiver à Toulouse ; dans une même famille, la poussée encore plus brève s'éteint aussi vite qu'elle est apparue.

Au même moment, l'aspect clinique est le même pour tous les malades mais le tableau se modifie au cours des poussées successives : en 1918, après une poussée printanière à forme bénigne, est apparue en septembre une poussée de formes toxiques et asphyxiques ; en hiver les complications pulmonaires se sont multipliées ; au printemps 1919, une dernière poussée de grippe simple et nerveuse a précédé l'extinction de l'épidémie. Cette variation clinique reste un caractère particulièrement remarquable d'une même épidémie de grippe.

Entre les grandes épidémies, la grippe se manifeste par de petits foyers limités ou des cas sporadiques. Il est classique de dire que la grippe se caractérise en général par une forte morbidité et une faible mortalité. Mais ces données sont sujettes à variation et de plus, il est souvent difficile d'apprécier l'incidence réelle de la maladie dans la population. Divers facteurs interviennent dans la morbidité : la persistance du même type de virus, les conditions sociales, la densité de la population, l'âge des sujets atteints, etc.

Il est relativement plus facile d'évaluer l'augmentation du nombre des morts due à la grippe. On estime habituellement que sur 10 000 grippés, il y a 100 cas qui présentent des complications plus ou moins sévères et une issue fatale. Bien entendu, de nombreux facteurs interviennent dans l'augmentation des chiffres et en particulier l'état sanitaire de la population.

Au cours de la pandémie de 1918-1919, sur 10 000 grippés, on observa 1 500 à 3 000 cas de complications

et en moyenne 300 décès. Pour l'épidémie de 1957, l'augmentation des cas mortels par rapport à 1956 a été de 22 % en France.

Une étude du Ministère de la Santé Publique a montré qu'en décembre 1969, soit au plus fort de l'épidémie Hong-Kong, la mortalité s'est accrue de 50 % : 74 268 décès contre 49 181 en décembre 1968. Sur ce total de mortalité générale, 10 888 décès ont été attribués à la grippe, soit comme cause directe, soit comme cause indirecte, ce qui représente un peu plus que le total des décès par cancer et leucémie pour le même mois ; 40 % des décès par grippe ont été dus à des grippes de forme pulmonaire.

En France, la grippe reste la plus meurtrière des maladies infectieuses, passant bien avant la tuberculose.

Quelle est la génèse des pandémies ? Qu'est ce qui en détermine l'explosion : c'est la mutation du virus grippal ou des variations enregistrées d'une souche à l'autre, particulièrement celle du type A. Mais il faut bien reconnaître que nous ignorons encore tout du déterminisme de ces mutations qui confèrent par moment au virus ce génie épidémique pour lequel il est si redouté.

Il est difficile de soutenir que l'homme est le seul réservoir du virus. L'ensemble des faits suggère qu'il n'y a pas de frontière absolue entre les virus A de l'homme et ceux qui infectent un certain nombre d'animaux, tels le porc, le cheval et divers oiseaux. On ne sait encore si l'animal joue un rôle passif d'hébergement ou si l'on doit envisager qu'il se produit chez lui une hybridation entre souches humaines et animales qui serait à la base des rebonds épidémiques type A_2 HK 68.

L'identification de virus permet de penser qu'il existe un cycle régulier dans l'apparition des virus grippaux :

la grippe de type A renouvellerait son épidimicité tous les trois ans, alors que la grippe B la renouvellerait tous les cinq à six ans.

La connaissance de cette épidémiologie joue un rôle très important dans la prophylaxie de la grippe. Les centres de surveillance de l'O.M.S. répartis un peu partout à la surface du globe et le Centre Mondial de la Grippe à Londres sont ainsi à même d'informer rapidement les divers pays menacés par la survenue prochaine d'une épidémie, leur laissant le temps de mettre en œuvre la vaccination spécifique qui est dans l'état actuel des choses la prophylaxie la plus efficace pour lutter contre l'infection virale.

ETUDE CLINIQUE

La grippe est une maladie respiratoire aiguë contagieuse due à Myxovirus Influenzae A, B, ou C, caractérisée sur le plan clinique par une triade symptomatique groupant :

— signes infectieux,
— signes neurologiques,
— signes respiratoires.

I. — CLINIQUE

A) Contamination et incubation

C'est par l'inhalation de particules virales projetées lors de la conversation, lors de la toux et de l'éternuement qu'est contaminé le futur grippé.

La contagion est très rapide du fait que la période d'incubation est extrêmement courte, elle varie de 24 à 72 heures avec une moyenne de 48 heures, elle aboutit à un éclatement brutal de la maladie chez la plupart des sujets atteints.

B) Début

Extrêmement brutal, en quelques heures (certains sujets peuvent en préciser l'heure exacte) : par des frissons, un malaise général, léger mal de gorge, céphalée et ascension thermique brusque à 39°C - 40°C.

Dès lors le malade anéanti est obligé de s'aliter.

C) Etat

1) *Signes infectieux :*

— La fièvre est élevée à 39° - 40°C, parfois plus, avec rémission matinale légère. Le visage est congestionné, chaud ; un herpès nasolabial est fréquent.

Les frissons sont presque toujours présents, accompagnés de sueurs modérées. Bien entendu, anorexie et sommeil difficile, souvent peuplé de cauchemars.

— La courbe thermique s'inscrit sur 2 à 5 jours, descendant plus ou moins progressivement, parfois avec une seconde poussée de température le troisième jour.

2) *Signes neurologiques :*

Ce sont des douleurs diffuses et un « méningisme » :

— Céphalée quasi constante : frontale, sus-orbitaire, parfois temporale avec élancement des globes, photophobie, battements, on note quelquefois un vomissement inaugural. Elle est bilatérale, continue, à prédominance nocturne, souvent grabative : les mouvements la réveillent. Elle explique l'insomnie.

— Douleurs diffuses, le plus souvent dans le tronc et les membres. Il s'agit en fait, d'un endolorissement total : la courbature grippale ; ou de douleurs localisées : au rachis prenant l'allure de lumbago ou de torticolis ; au thorax ou à l'abdomen rappelant les points de côté ; aux membres inférieurs ; au niveau surtout des grosses articulations. L'hyperesthésie cutanée est de règle, et le malade se sent roué de coups.

— L'asthénie est le dernier maître symptome ; elle anéantit le malade pendant toute la maladie et persiste longtemps après la convalescence.

3) *Signes respiratoires :*

Témoins du développement du virus sur tout l'épithélium des voies respiratoires :

Catarrhe oculo-nasal :

— yeux brillants, larmoiement, injection des conjonctives, paupières légèrement tuméfiées.

— enchifrènement nasal, écoulement séreux, puis séropurulent.

Pharyngo-laryngo-trachéite :

— dysphagie, mal de gorge, picotement laryngé ; toux fréquente, sèche, quinteuse qui « retentit dans le crâne » douloureusement ; légère dysphonie.

Signes broncho-pulmonaires :

— légère polypnée, expectoration muqueuse rare, parfois striée de sang.

4) *Signes d'examen :*

— Bradycardie relative, TA légèrement abaissée.

— Langue saburrale, parfois recouverte d'un épais enduit blanchâtre, c'est la classique langue porcelainée de la grippe. Bouche pâteuse et amère, anorexie extrême. A un degré de plus, on note des vomissements et un état nauséeux persistant. Constipation de règle.

— « Angine » érythémateuse (ou pultacée) en fait énanthème viral (rougeur diffuse ; amygdales de volume habituel).

— Les foyers congestifs se voient sur les clichés radiologiques ; tout y a été décrit en général : image hilaire élargie, et augmentée, avec opacité hilo-basale ; ou pré-

sence d'images arrondies floues, ou même d'images segmentaires.

— Les urines sont diminuées en quantité : elles contiennent de l'urobiline et une grande quantité d'urée.

— L'hémogramme montre une leucocytose le premier jour, qui fait place dans la suite à une leucopénie avec mononucléose, surtout nette le troisième jour. Vitesse de sédimentation accélérée.

II. — EVOLUTION

Elle se fait en 3 à 5 jours. La fièvre dure 2 à 3 jours ; la défervescence se fait souvent en lysis, rapide ou brusquement, avec crise polyurique et sudorale, cédation des douleurs.

Cette chute thermique est parfois éphémère : vers le troisième jour la température atteint 38°C, puis remonte à 39° ou 40°C : c'est le classique V grippal de TEISSIER et MENU. C'est à ce moment qu'il faut surveiller l'apparition de complications.

La convalescence est lente, marquée par une asthénie durable avec toux pénible. Le sommeil et l'appétit sont les premiers à réapparaître après disparition des douleurs.

L'alopécie grippale frappe surtout les femmes deux à trois mois après la maladie. La chute des cheveux est brutale, diffuse, mais incomplète ; la repousse se fait en quelques semaines.

III. — FORMES CLINIQUES

A) Formes selon la gravité

1) *Les formes atténuées :*

— Les « états grippaux » (souvent ambulatoires) où l'on retrouve cependant toujours la triade (fièvre, douleurs, rhino-pharyngite).

— Très souvent dus à un virus pseudo-grippal (para-influenzae, rhino-virus, adénovirus, rhéo-virus, virus syncitial respiratoire, tous agents de :

— rhinite,
— rhino-pharyngite,
— trachéite, épidémiques
— laryngite (parfois faux croup),
— broncho-pneumopathie.

2) *Les formes malignes :*

— signes encéphalitiques,
— O.A.P. infectieux,
— hémoptysie,
— hyperthermie avec choc infectieux.

B) Formes compliquées

1)*Les complications dues au virus lui-même :*

— Elles sont contemporaines de la phase d'état.

— Il s'agit alors d'une grippe avec signes en foyer :

Soit respiratoires :

— congestion pulmonaire ou pleuro-pulmonaire,
— pneumopathie grippale (triangle pneumonique d'opacité),
— broncho-pneumopathie dyspnéisante,
— pleurésie séro-fibrineuse.

Soit neurologiques :

— méningite lymphocytaire,
— encéphalite,
— états dépressifs du type mélancolique ou aboulique.

Soit viscéraux divers :

— insuffisance cardiaque, péricardite (TURIAF),
— diarrhée aiguë (grippe intestinale dans 2 % des cas),
— hémorragies viscérales et cutanées, formes décrites par TAURAINE, pronostic très grave.

2) *Les complications dues aux germes de surinfection :*

— Elles sont contemporaines de la phase de convalescence, soit à partir du cinquième jour de la maladie.

— Il s'agit de purulence locale : otite, sinusite, laryngite suffocante, bronchite, pneumopathie bactérienne, mais aussi pleurésie ou péricardite purulente, voir même méningite purulente (Bacille de Pfeiffer chez le nourrisson, méningocoque chez l'adulte).

— Les germes de « sortie », en cause, sont variables (y compris le B.K.). Ils sont ordinairement sensibles aux antibiotiques si un traitement antibactérien préalable ne les a pas malencontreusement sélectionnés.

C) FORMES SELON LE TERRAIN :

— *Du nourrisson :* broncho-pneumopathie dyspnéisante avec température élevée, battements des ailes du nez, polypnée. La grippe est la plus meurtrière des maladies infectieuses du nourrisson.

— *Du vieillard :* grippe « bâtarde » avec fébricule, pouls rapide, langue sèche, absence de toux. Les signes

pulmonaires sont chez lui une découverte d'examen clinique et radiologique.

— *De l'insuffisant respiratoire chronique :* l'hypersécrétion bronchique entraîne des troubles ventilatoires, facteurs de coma hypercapnique (flapping tremor, tremblements des extrémités, cyanose, sueurs à grosses gouttes du front).

La grippe est la fin habituelle des vieillards et des insuffisants respiratoires chroniques.

— *De la femme enceinte :* toute grippe doit être préjugée maligne. L'avortement est fréquent. La grippe est susceptible en vingt-quatre à trente-six heures d'entraîner la mort de la jeune femme par accentuation de la dyspnée, apparition de crachats striés de sang, hypotension et collapsus.

On peut donc dire que si dans la forme commune, il existe une disproportion entre l'extrême abattement du malade et la bénignité de la maladie, il n'en est plus de même dans les formes malignes, compliquées ou survenant sur un terrain déficient.

ETUDE VIROLOGIQUE DES MYXOVIRUS INFLUENZAE

Les agents étiologiques de la grippe « typique » ou influenza, les myxovirus influenzae sont ainsi nommés car ils présentent une affinité spéciale pour les mucines qu'ils peuvent scinder grâce à un enzyme spécifique, le neuraminidase ou sialidase.

Quoiqu'on puisse observer assez souvent des formes filamenteuses, un myxovirus « classique » apparaît plus ou moins sphérique. La particule virale ou virion dont le matériel génétique est de l'acide ribonucléique (R.N.A.) unicaténaire présente une symétrie hélicoïdale. Le centre contient la nucléosapside qui se présente comme une hélice de ribonucléoprotéines, enroulée sur elle-même. Le tout est recouvert par l'enveloppe elle-même parsemée de projections ou spicules. Cette enveloppe est composée de subunités d'origine virale (codée par le virus), telles l'hémagglutinine et la neuraminidase, ainsi que de lipo et de glycoprotéines d'origine cellulaire. Aux spicules, éléments morphologiques, correspond l'élément fonctionnel hémagglutinine et peut-être aussi la neuraminidase.

La taille du virion est de 80 à 100 mμ et le diamètre de l'hélice de la nucléocapside est de 9 mμ.

Nous comparerons brièvement en fin de chapitre les myxovirus influenzae et les paramyxovirus influenzae.

A) Caractères généraux des constituants de myxovirus influenzae.

Nous reprenons ici la représentation schématique des myxovirus influenzae décrite par M.F. Paccaud, ainsi

qu'un tableau des caractéristiques des constituants des myxovirus influenzae.

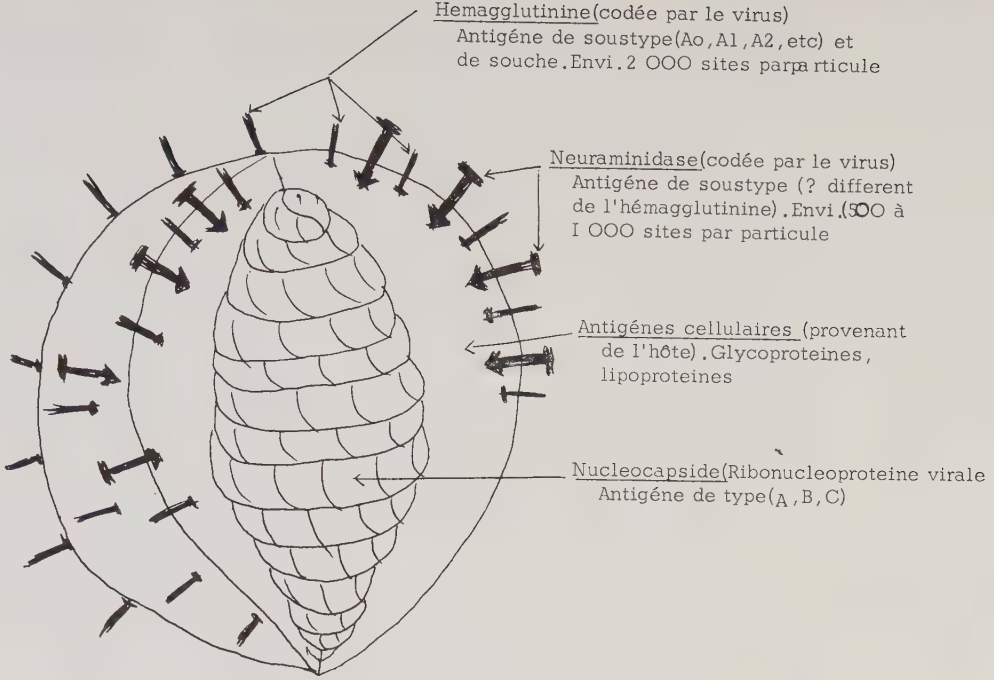
— Le R.N.A. dont on estime le poids moléculaire à 3×10^6, semble être formé, selon les dernières études, de 4 à 5 fragments indépendants, la présence et l'intégrité de chacun de ces fragments étant cependant nécessaires pour permettre la production de virus complet ; ces divers fragments seraient tous inclus dans l'hélice unique formant la nucléocapside.

Les protéines de la nucléocapside contiennent l'antigène de type également nommé Ag « soluble » interne (S. interne), grâce auquel les myxovirus influenzae peuvent être séparés en trois types, A. B. et C, au moyen de la réaction de fixation du complément ou par floculation. En général, on ne retrouve dans l'organisme les anticorps vis-à-vis de cet antigène qu'à la suite d'une infection. La nucléocapside constituerait 25 à 40 % du virion.

— L'enveloppe, formée d'une double membrane de 6 à 7 mμ d'épaisseur, présente de nombreux spicules plus ou moins cylindriques, d'environ 9 mμ de long, qui semblent être souvent groupés en pentagones ou en hexagones. Un tel aspect réticulaire est caractéristique des virus du type C.

Comme signalé précédemment, l'hémagglutinine correspond à l'élément morphologique spicule. Il y en aurait en moyenne 2 000 par virion. LAVER et VALENTINE ont démontré que l'hémadsorbine, à l'état isolé, se présente sous la forme d'un bâtonnet ayant un diamètre de 4 mμ sur une longueur de 14 mμ. Elle contient les antigènes de sous-type et de souche.

La subunité nuraminidase contient elle en plus de l'enzyme du même nom, un ou plusieurs Ag différents de ceux présentés par l'hémadsorbine. Il y aurait à la



REPRESENTATION SCHEMATIQUE D'UN MYXOVIRUS INFLUENZA

(d'après M.F. PACCAUD)

surface du virion 500 à 1 000 sites antigéniques neuraminidasiques. Toujours d'après LAVER et VALENTINE, cette subunité apparaît à l'état isolé, comme oblongue, mesurant 8,5 mμ de long sur 5 mμ de large. A sa partie centrale est attachée une fibre de 10 mμ de long se terminant par une formation arrondie d'environ 4 mμ de diamètre.

Les anticorps anti-hémadsorbine, de même que les anticorps antineuraminidase, sont produits par l'organisme aussi bien après infection qu'après immunisation par un virus inactivé. Au contact du virion. les Ac anti-hémadsorbine se fixent électivement sur les récepteurs viraux pour les mucines d'où neutralisation du pouvoir infectieux du virus ou de son pouvoir hémagglutinant selon le test utilisé.

Les anticorps anti-neuraminidase sont capables d'inhiber l'activité neuraminidasique du virus mais non son pouvoir infectieux. Ils peuvent cependant interférer dans la production du virus par une cellule infectée, en empêchant ou en retardant la libération des virions.

L'antigène particulaire V fixant le complément et tenu pour spécifique de sous-type et de souche représente en fait un mélange d'Ag différents, ceux de l'hémagglutinine et ceux de la neuraminidase.

L'enveloppe renferme également des constituants de l'hôte à prédominance d'hydrates de carbones avec un composé peptidique qui diffère dans la composition du virion, suivant la cellule hôte dans laquelle le virus s'est multiplié. Enfin on trouve encore dans l'enveloppe virale un constituant lipidique d'origine cellulaire qui correspond approximativement à 20 - 30 % du poids sec du virion. L'existence de cet antigène hôte dans l'enveloppe du virus est maintenant fermement établie ; sa présence a été révélée par différentes réactions sérolo-

CARACTERISTIQUES DES CONSTITUANTS DES MYXOVIRUS INFLUENZAE

	Constituants	Antigènes	Spécificité antigénique	Type d'anticorps produit	Production d'anticorps après
	Ribonucléoprotéine	Antigène S interne	Spécifique de type A. B. ou C	Fixant le complément	Infection
Enveloppe	éléments viraux — Spicules	Hémagglutinine — antigène V	Spécifique de sous-type ou de souche*	Neutralisant inhibant l'hémagglutination, fixant le complément	Infection Vaccination, ou Immunisation
	éléments viraux — Spicule ? sub-unité inter-spiculaire ?	Neuraminidase	Spécifique de sous-type ou de souche*	Bloquant l'action de la neuraminidase, fixant le complément	Infection, Vaccination (?) ou Immunisation
	Glyco et lipoprotéines cellulaires	Hôte	Dépend de l'hôte	Choc anaphylactique Réactions fébriles	Réactions post-vaccinales ou post-immunisation

*Antigènes différents.

giques comprenant : précipitation, immunodiffusion, fixation du complément. On ignore encore si cet antigène peut induire des anticorps au détriment de l'hôte et s'il peut également induire, dans certains cas, des réactions d'hypersensibilité : telles celles que l'on observe parfois après vaccination avec un virus complet inactivé.

B) Cultures

Les premiers virus furent isolés et cultivés sur animal, furet ou souris, puis dès 1935, sur œuf embryonné, de poule en général.

La culture et l'isolement des virus grippaux sur culture cellulaire donnent des résultats très variables, dépendant du type de cellules, de la souche virale et du milieu utilisé. En pratique, c'est seulement pour les virus de type B qu'on utilise des cellules rénales de singe en primo-culture provenant soit de Cercopithecus aethiops (vernet), soit de Macacus rhesus : les cellules sont mises en culture dans un milieu de croissance contenant 0,5 % d'hydrolysat de lactalbumine en solution saline tamponnée de Hanks, 2 % de sérum de veau inactivé, Pénicilline et Streptomycine. L'œuf embryonné reste le système de choix pour l'isolement de la culture des myxovirus influenzae de type A et C.

C) Multiplication

On peut décrire plusieurs étapes. Mis au contact de la membrane cellulaire, le virus est absorbé sur elle, les récepteurs hémadsorbines se liant aux récepteurs mucoprotéiniques de la membrane cellulaire. Cette réaction est réversible dans ce premier stade. On peut empêcher la liaison virus-cellule soit par les anticorps anti-hémadsorbines soit en détruisant les récepteurs cellulaires par un traitement avec une enzyme neuraminidasique telle le R.D.E. (receptor destroying enzyme)

extrait des cultures de vibrio cholerae. Dans un deuxième temps, la liaison virus-cellule devient irréversible par suite d'interactions entre les lipoprotéines de l'enveloppe virale et celles de la membrane cellulaire : l'amantadine jouerait le rôle d'un antiviral en inhibant ces processus.

La particule virale étant alors englobée dans le cytoplasme, le R.N.A. est libéré : ses fragments migrent dans le noyau cellulaire où s'effectue leur réplication ; c'est à ce stade que la p-fluorophénylalanine agit comme inhibiteur de la synthèse virale.

Une à deux heures après l'infection, on décèle déjà dans le noyau, du R.N.A. nouvellement synthétisé et, dès la deuxième heure, de l'antigène S interne. Durant ces premières synthèses, la multiplication de myxovirus influenzae est sensible à l'action de l'actinomycine D.

Dès la troisième heure après l'infection, on détecte la présence des Ag de l'enveloppe virale (Ag V) dans le cytoplasme, ainsi qu'une activité hémagglutinante et neuraminidasique dans les extraits cellulaires.

Au cours des heures qui suivent, l'Ag S interne migre du noyau dans le cytoplasme, probablement sous forme de fragments de nucléocapside. Ceux-ci constitueront une hélice complète dans la membrane cellulaire en formant simultanément un complexe avec les antigènes viraux de l'enveloppe. Le processus de mâturation du virion est alors engagé et aboutit à la libération de la particule par un processus de bourgeonnement de la membrane cellulaire.

Les premiers virions sont libérés vers la 6^{e} heure après l'infection et le processus continue jusqu'à la lyse de la cellule. On estime que chaque cellule produit environ 1 000 virions.

D) Variations antigéniques

Sur la base de l'antigène S - interne, les myxovirus influenzae sont classés en trois types antigéniques nettement distincts les uns des autres : les types A, B et C.

Le type A responsable des pandémies grippales chez l'homme est le seul type dont des représentants ont également été isolés d'animaux (oiseaux, porcs et équins) chez qui ils peuvent provoquer de graves épizooties. Les types B et C n'ont été isolés que chez l'homme.

Des modification antigéniques révélées par la réaction de neutralisation ou par celle d'inhibition de l'hémagglutination apparaissent au cours des ans à l'intérieur d'un même type. Ces modifications peuvent amener un changement graduel du spectre antigénique du virus (variations mineures) ou être d'une telle importance que le nouveau virus diffère totalement de ses prédécesseurs par un ou plusieurs Ag de l'enveloppe (variations majeures). On parlera alors d'un nouveau sous-type de virus qui coïncide souvent avec l'apparition d'une pandémie ou d'une panzootie. On ne retrouve des sous-types que parmi les myxovirus influenzae A humains (3 sous-types : A0, A1 et A2) et équines (2 sous-types équi 1 et équi 2). Ces sous-types comportent des variants mineurs distincts. Les réactions croisées d'IHA comparant la variante A_2 Hong-Kong 68 avec les variantes A_2 antérieures, montrent qu'elle diffère à un degré jamais observé à l'intérieur du sous-type A_2. Cependant la variante Hong-Kong a été classée encore comme un virus A_2.

Pour les myxovirus influenzae B, on a noté au moins six variants mineurs depuis 1940, date du premier isolement d'un virus de ce type.

On a pu décrire récemment quatre variants mineurs pour les myxovirus influenzae de type C. Cette classifi-

cation en sous-type et en variants mineurs repose sur le spectre antigénique des hémadsorbines. Si on classe les virus d'après les Ag de la neuraminidase, on note alors de nouveaux apparentements qui diffèrent de ceux révélés par les hémadsorbines.

En étudiant les multiples variants mineurs des Myxovirus influenzae A, on peut penser que, quel que soit leur hôte, ces virus forment, sous l'angle des antigènes de surface des séries en définitive toutes apparentées. Les maillons encore marquants seront peut-être prochainement isolés, voire même « fabriqués in vitro », en provoquant des recombinaisons génétiques, comme l'on fait récemment les groupes de Kilbourne et de Pereira.

E) Etude comparée avec les paramyxovirus

Ces virus sont responsables de diverses affections du tractus respiratoire. On peut résumer cette étude comparée par un tableau :

	Myxovirus	*Paramyxovirus*
Diamètre de l'hélice	9 mμ	18 mμ
Diamètre du virion	80 - 120 mμ	100 - 800 mμ
P.M. du R.N.A. -($x10^6$)	3	8
Neuraminidase	oui	oui
Hémolysine	non	oui
Lieu de production		
— RNA Protéine	noyau	cytoplasme
— Hémadsorbine et neuraminidase	cytoplasme	cytoplasme
Sensibilité à l'actinomycétine D	oui	non
Types antigéniques majeurs	3 (A, B, C,)	6 (Newcastle, oreillons, para-influenzae de type 1 à 4)

CONCLUSIONS

Les myxovirus influenzae sont des virus doués d'une très grande variabilité, et par là, provoquent des épidémies étendues, ou même des pandémies qui atteignent pratiquement toutes les classes d'âge. Par contre, les paramyxovirus apparaissent beaucoup plus stables, du moins sous l'angle antigénique. Ils provoquent tout au plus des épidémies restreintes aux classes d'âge les plus jeunes mais ils peuvent être aussi responsables de cas sporadiques chez les personnes âgées qui ont perdu leur immunité.

Pour les myxovirus influenzae, les problèmes ayant une implication médicale importante sont d'une part ceux posés par les variations antigéniques majeures et mineures, auxquels s'ajoute le problème d'un réservoir animal éventuel et d'autre part ceux posés par la nature même de la maladie : maladie purement virale, ou bien maladie à composante immunologique importante. Si on songe à une prophylaxie vaccinale efficace, le choix même du type de vaccin et du mode de vaccination dépend des réponses données.

Pour les paramyxovirus para-influenzae, le problème médical est apparemment moins aigu, car il semble que la vaccination parentérale avec du virus inactivé procure une bonne immunité de durée satisfaisante. Les problèmes non encore résolus sont plutôt d'ordre biologique et parmi eux surtout la détermination précise de la structure antigénique des para-myxovirus.

TECHNIQUES BIOLOGIQUES DE DIAGNOSTIC

Lorsqu'on interroge le clinicien, il émerge de ses réponses, une impression de désarroi total devant le diagnostic étiologique précis du syndrome grippal dont le Professeur CARCASSONE disait qu'il est « un refuge diagnostique facile pour le médecin praticien ». Ce praticien, par ailleurs, ne connaît souvent que la réaction de Hirst, dont il condamne la réponse en assurant qu'elle intervient « lorsque le malade est en général guéri ». C'est pour pallier à ces difficultés que depuis de nombreuses années les biologistes cherchent à mettre au point des techniques de diagnostic encore plus spécifiques, plus pratiques et surtout plus rapides. Ces techniques sont actuellement de deux grands types : les techniques mettant directement en évidence le virus lui-même et les techniques montrant les traces laissées par le passage du virus, c'est-à-dire les techniques de diagnostic sérologique.

I. — MISE EN EVIDENCE DU VIRUS

A) IDENTIFICATION DIRECTE PAR L'IMMUNOFLUORESCENCE :

On utilise la technique des anticorps marqués à la fluorescéine (Méthode de Coons). Le principe de l'immunofluorescence consiste à mettre en évidence le complexe antigène-anticorps, en marquant l'anticorps avec un colorant fluorescent et en l'examinant au microscope optique en lumière ultra-violette.

La méthode consiste à mettre sur une lame quelques gouttes d'un sérum marqué à l'isothiocyanate de fluorescéine avec la préparation dans laquelle on cherche le virus correspondant qui aura été fixé à l'acétone. On laisse agir 15 à 30 minutes en atmosphère humide, on

élimine avec soin l'excès d'anticorps fluorescents par lavage. Si le virus est présent, la liaison spécifique avec l'anticorps marqué permet de le mettre en évidence au microscope optique en lumière ultra-violette. Ce procédé est très simple mais l'inconvénient est qu'il faut avoir l'immun-sérum correspondant à chaque type de virus, sous-type ou variant que l'on veut mettre en évidence.

Les résultats sont très bons lorsqu'on utilise des frottis strictement nasals : TATENO et ses collaborateurs au Japon en 1962 ont obtenu des résulats positifs jusqu'au quinzième jour de la maladie.

On peut utiliser également cette méthode de diagnostic direct sur des prélèvements d'autopsie.

Cette méthode est très séduisante de par la précocité du diagnostic mais son emploi n'est pas encore généralisé.

B) CYTODIAGNOSTIC :

L'étude au microscope des cellules provenant des prélèvements pharyngés ou de l'expectoration pourrait permettre également le diagnostic de grippe mais cette méthode demande des spécialistes très avertis et elle n'est pas rentrée dans la pratique.

C) ISOLEMENT ET CULTURE DU VIRUS :

Nous pratiquons parfois l'isolement des Myxovirus à partir de prélèvements de gorge (écouvillonage) inoculés directement au lit du malade, dans des milieux de transports virologiques spéciaux déposés, à cet effet, dans certains services hospitaliers.

Ces milieux de transports sont inoculés dans l'heure qui suit soit à l'œuf de poule embryonné, soit aux cellules rénales de singe en primoculture. Il faut attendre

la muliplication du virus pour identifier ensuite le virus en cause par les réactions d'inhibition de l'hémagglutination, de fixation du complément ou de neutralisation de l'effet cytopathogène en utilisant les immuns-sérums spécifiques. Cette méthode est donc assez lente. Elle n'est très valable que lorsqu'on veut identifier un nouveau virus, au début d'une épidémie et surtout au début d'une pandémie.

En conclusion, il faut reconnaître que ces méthodes de mise en évidence du virus ne sont pas encore très employées, malgré leurs avantages certains.

Il faut malgré tout noter que l'isolement d'un virus ne veut pas dire obligatoirement maladie : pendant une épidémie, le sujet peut être un simple porteur.

II. — LES METHODES DE DIAGNOSTIC SEROLOGIQUE

Nous avons déjà vu que du point de vue antigénique, le virus grippal comporte deux constituants distincts : l'Ag de la nucléocapside et les Ag de l'enveloppe.

— L'Ag ribonucléique de la nucléocapside ou Ag S (soluble) est spécifique de type : il y en a 3 A, B, et C. Cet Ag fixe le complément, et cette propriété est couramment utilisée dans le séro-diagnostic de la grippe. Il peut être détecté aussi par d'autres méthodes, comme l'immunofluorescence ou l'immunodiffusion.

— Les Ag de l'enveloppe protéique sont désignés sous le nom d'Ag V (viraux), puisque contrairement à l'Ag S ils sont toujours associés à la particule virale. Ils sont spécifiques du sous-type ou de la souche de virus qui les porte. Ils interviennent dans de nombreuses réactions sérologiques, telles que fixation du complément, inhibition de l'hémagglutination, neutralisation du pouvoir

infectieux ou cytopathogène, neutralisation de l'hémadsorption, neutralisation de la neuraminidase.

On connaît chez l'homme deux types différents d'anticorps qui correspondent à ces antigènes :

— des anticorps S, spécifiques de type, dirigés contre la ribonucléoprotéine virale,

— des anticorps V, spécifiques de souche, dirigés contre les protéines de l'enveloppe.

Chez l'adulte, les anticorps S apparaissent rapidement à la suite d'une infection mais sont relativement labiles, d'où leur intérêt dans le diagnostic de la grippe. Toutefois, après une infection primaire, comme chez le jeune enfant, leur titre peut être faible ou même indécelable. On les détecte habituellement par la réaction de fixation du complément.

Les anticorps V neutralisent le virus et peuvent être titrés par différentes techniques telles que l'inhibition de l'hémagglutination (I.H.A.), la réaction de fixation du complément (R.F.C.) ou les épreuves de neutralisation. En principe, les anticorps V sont spécifiques de la souche qui leur a donné naissance : cette spécificité est totale lors d'une infection primaire. Mais, les infections répétées par des sous-types différents sont non seulement capables de faire apparaître des anticorps V strictement homologues, mais aussi de « réveiller » la formation d'anticorps hétérologues, spécifiques des souches responsables d'infections passées, et principalement du virus d'infection primaire. Ce phénomène, connu sous le nom de « péché antigénique originel », n'est valable que pour des souches de même type. La détection des anticorps V, au cours des infections primaires, n'est pas soumise aux mêmes aléas que celle des anticorps S. Elle est donc très utile pour le diagnostic sérologique des grippes infantiles.

La mesure des deux types d'anticorps que nous venons de voir constitue le diagnostic sérologique. Cette mesure doit en principe toujours être comparaive entre deux échantillons de sérum, prélevés l'un le plus précocement possible à la phase aiguë, l'autre plus ou moins tard à la convalescence. Il faut obtenir une augmentation du taux des anticorps dans le deuxième prélèvement au moins égale à quatre dilutions pour pouvoir affirmer la grippe et ce quelle que soit la technique utilisée. Toutefois, C. CATEIGNE admet que l'on puisse porter le diagnostic de grippe sur un seul sérum tardif si le taux des anticorps est au moins égal à 1/1280 par la méthode d'I.H.A. D'autres auteurs admettent un taux de 1/64 en fixation du complément pour un seul sérum tardif.

Nous avons vu que les anticorps S et V pouvaient être détectés par différentes méthodes. Pour leur facilité de mise en œuvre et leur reproductibilité, deux de ces méthodes ont en pratique courante supplanté les autres : ce sont l'I.H.A. et la R.F.C.

Nous dirons quelques mots des autres méthodes qui ne sont pas encore passées dans la pratique courante.

A) LA RÉACTION D'INHIBITION DE L'HÉMAGGLUTINATION (I.H.A.)

Elle utilise la propriété commune à tous les myxovirus d'agglutiner les hématies de différentes espèces, et mesure les anticorps capables d'inhiber ce phénomène. Ce sont des anticorps V, de spécificité très étroite pour le sous-type ou la variante antigénique de ce sous-type.

Connue sous le nom de réaction de Hirst, elle fut pendant longtemps la seule utilisée pour le diagnostic courant. C'est en principe une réaction très simple, mais de nombreux facteurs d'erreur peuvent intervenir : citons la production et le titrage des antigènes, la pré-

sence d'inhibiteurs non spécifiques sériques, le choix des hématies utilisées, la date de prélèvement des sérums examinés.

Mais les modalités techniques d'exécutions sont actuellement bien codifiées, et la plupart des laboratoires utilisent les méthodes recommandées par les experts de l'O.M.S. Si certaines modifications de techniques peuvent entraîner des divergences sur l'appréciation du titre des anticorps, elles n'interviennent généralement pas dans l'observation d'une différence de taux, dans le rapport minimum de 1 à 4, entre les deux échantillons, précoce et tardif, qui doivent impérativement être examinés ensemble.

La réaction I.H.A. présente cependant un certain nombre d'inconvénients qui lui ont fait préférer la R.F.C. par Lief, Henle et Fabiyi qui ont remarquablement étudié la question.

— du fait des réponses anamnestiques, l'Ag employé n'identifie pas nécessairement le sous-type responsable de l'infection. C'est pourquoi il est de règle d'utiliser la couche contemporaine ;

— le problème des inhibiteurs non spécifiques et des hétéro-agglutinines complique les manipulations : les traitements utilisés peuvent non seulement extraire les inhibiteurs non spécifiques, mais aussi, dans certains cas, supprimer les anticorps spécifiques ;

— enfin ces anticorps sont d'apparition généralement tardive : ce qui retarde le diagnostic ou l'aide parfois lorsque le sérum tardif aura été prélevé trop tardivement.

Lorsque le prélèvement précoce peut être fait avant le quatrième jour, le deuxième sérum peut être prélevé dès le douzième jour.

En pratique, le sérum précoce est prélevé avant le septième jour, et le sérum tardif après le vingtième jour.

B) La réaction de fixation du complément (R.F.C.)

Décrite la première par Smith en 1936, elle fut supplantée par l'I.H.A. Elle tend maintenant à reprendre la première place. Son principe est bien connu, mais ses variantes techniques sont nombreuses et différentes d'un laboratoire à l'autre, suivant qu'elles s'exécutent :

— en macrométhodes, microméthodes ou semi-microméthodes,

— en tubes, en plaques à godets, en microplaques d'usage unique.

Ce sont généralement des réactions de Kolmer typiques, plus ou moins modifiées selon :

— les pourcentages de volume des réactifs,

— le temps et la température d'incubation primaire,

— le type et le nombre d'unités de complément utilisés,

— la sensibilité du système hémolytique.

Il vaut sans doute mieux rester fidèle à la méthode de Kolmer typique, adaptée en microméthode sur plaques à godets à usage unique car cette méthode combine sensibilité et spécificité.

La R.F.C. présente de nombreux avantages :

Elle peut mettre en jeu deux sortes d'antigènes différents :

— l'antigène soluble S, spécifique de type,

— l'antigène viral V, spécifique de sous-type ou de souche.

Il paraît indispensable d'utiliser chez l'enfant de moins de 5 ans un antigène V, spécifique de la souche en cause.

Pour les adultes, on se contentera d'utiliser un Ag S, spécifique de type, plus facile à obtenir.

Du fait de l'apparition rapide des Anticorps S et de leur relative labilité, il faut effectuer les prélèvements en temps opportun : avant le cinquième jour pour le sérum précoce, après le neuvième jour pour le sérum tardif.

C) Titrage des anticorps antineuraminidase

Principe de la méthode :

On recherche la dilution du sérum entraînant une inhibition de 50 % de l'activité neuraminidasique du virus. L'activité neuraminidasique est une réaction enzymatique entrtaînant la libération d'acide N acetyl neuraminique par action de la neuraminidase sur un substrat mucopolysaccharidique (Fétuine). L'acide libéré est titré par la méthode de Warren.

Méthode :

On utilise soit le virus purifié et concentré, traité par la pronase pour détruire l'hémagglutinine, soit la neuraminidase extraite du virus.

0,05 ml de virus contenant 1 - 2 unités d'enzyme est mis à incuber 18 heures à 4°C avec des dilutions croissantes de sérum (0,05 ml).

On ajoute 0,1 ml de fétuine comme substrat et on laisse incuber 60 minutes à 37°C.

L'activité enzymatique résiduelle est testée par la méthode de Warren.

Le titre des anticorps est la réciproque de la dilution entraînant une réduction de 50 % de l'acivité neuraminidasique.

Intérêt de la méthode :

Elle permet de mettre en évidence les anticorps succédant à la maladie ; on n'a pas encore la certitude que de tels anticorps apparaissent après la vaccination.

Cette méthode reste une technique de laboratoire très spécialisé. Elle n'est pas utilisée en pratique courante.

PREVENTION ET TRAITEMENT DE LA GRIPPE

En raison de la dissémination fulgurante du virus grippal lors des grandes pandémies et afin de lutter rapidement contre son invasion, la première pensée qui vint à l'esprit fut de désinfecter les locaux, spécialement ceux occupés par des collectivités et d'isoler très strictement les malades. Ce mode de prophylaxie s'est montré à peu près impossible à réaliser pour une maladie qui diffuse aussi rapidement, principalement par l'éternuement et la toux et pour laquelle il y a tellement de malades inapparents, voire de porteurs sains, ne présentant aucune espèce de symptômes et qui sont néanmoins capables de diffuser le virus autour d'eux. De même, il est impossible d'abolir les contacts humains à une trop vaste échelle.

Par conséquent, seules les mesures de prophylaxie individuelles sont applicables en pratique. Ces mesures sont essentiellement des mesures vaccinales. Les méthodes curatives basées principalement sur la chimiothérapie restent encore à l'étude mais sont sans doute promises à un grand avenir.

I. — VACCINATION ANTIGRIPPALE

C'est la seule méthode préventive qui, jusqu'à ce jour, ait donné des résultats valables. Il existe deux types de vaccin : les vaccins inactivés, universellement employés et d'efficacité certaine, et les vaccins vivants, expérimentés d'abord en U.R.S.S. puis en Grande-Bretagne et dont l'efficacité n'est pas encore bien établie.

A) *Vaccins inactivés :*

Tous les vaccins antigrippaux utilisés jusqu'à ce jour, sont préparés à partir de virus inoculés dans la cavité allantoïdienne de l'œuf embryonné. Le virus se multiplie facilement dans les cellules allantoïdiennes ; après leur libération des cellules, les particules virales se trouvent dans le liquide allantoïdien qui baigne les cellules. C'est ce liquide virulent qui est collecté et qui sert à la préparation du vaccin dont les principales étapes sont : la concentration et la purification des virus (soit par centrifugation différentielle, soit par adsorption sur hématies de poulet et élution de ces hématies), son titrage, son inactivation par l'aldehyde formique ou la beta-propriolactone, l'adjonction ou non d'un stabilisateur tel que le merthiolate de Sodium.

La concentration du virus est contrôlée par la réaction quantitative d'hémagglutination. L'efficacité du vaccin est vérifiée par le taux d'anticorps obtenu chez la souris vaccinée pour les vaccins absorbés et par l'appréciation photométrique en unités C.C.A. (Chick Cell Agglutinating) du pouvoir hémagglutinant par les vaccins non absorbés. Les contrôles de stérilité et d'innocuité sont ceux imposés pour toute préparation vaccinale.

En France, l'Institut Pasteur fut le premier en 1957 à fabriquer un vaccin plurivalent contenant les différents types de souches de virus grippal en y intégrant une des dernières souches isolées A_2. En dehors des périodes épidémiques provoquant une pandémie, c'est-à-dire lors de l'apparition d'un mutant, où dans ce cas, le vaccin préparé antérieurement à cette apparition ne peut être efficace contre ce nouvel agent, la meilleure période de vaccination est l'automne. Une injection de rappel faite chaque année à la même époque confère une bonne immunité. Du fait que les variations antigéniques mineures produites par passage du virus sur

des sujets partiellement immunisés sont d'une épidémie à l'autre, pour l'essentiel, responsables des épidémies saisonnières (en particulier pour le virus de type A), l'injection de rappel faite avec un vaccin renfermant une des dernières souches isolées suscite une protection active.

Les contacts permanents qui existent entre les Centres Nationaux et le Centre International de la Grippe à Londres, permettent l'étude comparative des dernières souches isolées et la détermination de leur valeur antigénique.

L'immunité acquise par une infection naturelle semble solide et durable chez la plupart des individus, mais elle n'est active que vis-à-vis de la souche responsable de la maladie. La vaccination n'assure pas une immunité aussi solide, c'est pourquoi un rappel chaque année est fortement conseillé. Ce rappel a un double but : consolider l'immunité plurivalente obtenue, et acquérir des anticorps spécifiques contre la souche qui présente une évolution antigénique. La vaccination ainsi conçue confère au sujet vacciné un large éventail antigénique et les meilleures chances de protection. L'injection de deux doses de vaccin, la seconde étant faite 15 à 20 jours après la première est recommandée pour la vaccination initiale. Une seule injection peut être faite lorsqu'une épidémie est imminente. La protection par cette vaccination est de l'ordre de 75 à 85 %.

On peut observer parfois une petite réaction locale à la suite de l'innoculation ; quant aux réactions générales, une légère hyperthermie chez un faible pourcentage des sujets a été notée. Les contre-indications sont celles inhérentes à toute vaccination, auxquelles il faut ajouter l'interdiction de vacciner les sujes allergiques aux protéines d'œuf.

Il va sans dire que le problème est tout autre lorsqu'on se trouve en présence d'une mutation de virus qui provoque alors une épidémie d'allure pandémique. Dans ce cas les vaccins préparés antérieurement ne sont plus efficaces. En 1968, dès que l'O.M.S. fut prévenue qu'une importante épidémie de grippe prenait son essor à Hong-Kong, les centres nationaux d'Europe et d'Amérique eurent la possibilité de se procurer la souche responsable, et beaucoup de laboratoires inclurent rapidement la nouvelle souche dans leurs vaccins plurivalents. Bien que les spécialistes aient été fort bien organisés pour tenter de juguler plus rapidement l'invasion, il n'a pas été possible de préparer une quantité de vaccin suffisante pour protéger une grande partie de la population. Les personnes à vacciner par priorité seraient : le personnel hospitalier, les femmes enceintes, les vieillards, les insuffisants respiratoires et cardiaques ; mais il est difficile de parler d'une telle priorité en régime libéral.

Les moyens d'améliorer les formes simples de vaccins sont nombreux : il y a plusieurs années que l'on utilise les adjuvants, en particulier ceux qui contiennent du Drakéol et de l'Arlacel A. Tout récemment, l'équipe d'Hilleman a mis au point l'adjuvant 65 : il consiste en un vaccin grippal aqueux émulsifié à volume égal dans un mélange de 86 % d'huile d'arachide extra pure, 10 % d'Arlacel A et 4 % de monostéarate d'aluminium. Avec les vaccins adjuvés, la réponse des anticorps est sensiblement meilleure qu'avec les vaccins ordinaires, mais il y a retard dans leur apparition ce qui est un gros handicap en période d'épidéme. Les risques de formation de nodules sont infimes.

Parmi les nouveautés figurent également les vaccins à base de virus fractionnés dans lesquels l'hémagglutinine immunisante a été séparée des particules virales

par l'ether ou le desoxycholate de sodium. Ces préparations ont un pouvoir antigénique égal ou même supérieur à celui des vaccins classiques et surtout elles provoquent beaucoup moins de réactions chez l'homme. Ce type de vaccin semble faire apparaître à la fois des anticorps antineuraminidases et des antihémagglutinines.

La recherche des virus « parfaits » pour la vaccination s'est récemment engagée dans une nouvelle voie : on a entrepris des expériences de recombinaison génétique. On pense qu'au fur et à mesure des perfectionnements qui lui seront apportés cette technique prometteuse permettra d'obtenir, beaucoup plus rapidement que ne le font les méthodes aléatoires actuellement utilisées, des virus hybrides dotés des propriétés optimales pour la préparation de vaccins inactivés ou vivants.

On cherche également à augmenter la production des anticorps antineuraminidases, en agissant sur la neuraminidase incluse dans le vaccin : on n'augmenterait pas considérablement la résistance à la contagion mais on réduirait sans doute le risque de transmission de la maladie aux sujets contacts. Les vaccins purifiés sont dans le domaine des réalisations possibles mais leur prix de revient supérieur entraverait sans doute leur utilisation à grande échelle.

Il reste à évoquer l'acceptabilité de ce vaccin par le public. En France, la vaccination antigrippale est pratiquement inconnue, « un vaccin injectable, ça pique ». Si à la suite de la publicité faite à la souche Hong-Kong, une évaluation à 200 000 vaccinés pour 1968 - 1969 et à 1 000 000 de vaccinés pour 1969-1970 semble correcte, ces chiffres étaient très certainement inférieurs les années précédentes.

Aussi la démonstration par WALDMAN de l'efficacité du vaccin grippal inactivé par pulvérisation nasale marque-

t-elle un tournant crucial. Les résultats publiés par WALDMAN ont suscité beaucoup d'intérêt et ont reçu confirmation de plusieurs laboratoires, mais la question de l'efficacité de cette voie d'administration reste encore controversée. L'Institut Pasteur a déjà montré que l'administration intra-nasale de sous-unités hémagglutinantes de virus grippaux humains à la souris ou au babouin confère à l'animal une résistance pour les virus homologues ou fait apparaître un taux significatif d'anticorps spécifiques dans le sérum. Si ces résultats sont confirmés, il s'agit certainement d'une méthode d'avenir.

B) VACCINS VIVANTS :

C'est BURNET en Australie qui, le premier, tenta expérimentalement sur la souris la vaccination antigrippale par voie aérienne avec un virus vivant atténué, basée sur le principe suivant : les souches isolées et adaptées à l'œuf embryonné perdent rapidement leur virulence pour l'homme après un certain nombre de passages dans les cellules allantoïdiennes. Par pulvérisations intra-nasales avec ce virus atténué, on obtient une infection locale provoquant la formation d'anticorps « in situ » et par suite d'anticorps sériques. Ce mode de vaccination ne fut pas poursuivi en Australie, mais il fut repris par la suite par les Russes.

1° *Expérimentation en U.R.S.S.*

Le vaccin vivant idéal est difficile à obtenir. L'équilibre entre l'innocuité et l'infectiosité est très instable, ou le vaccin est efficace mais il garde un degré de virulence trop élevé, ou bien il est totalement inoffensif, mais sans action protectrice. Autres inconvénients, sa spécificité très étroite, le danger potentiel d'un virus contaminant et surtout une production difficile et longue, nécessitant même le recours à des volontaires humains.

Surtout cette méthode de vaccination n'est efficace qu'à condition de s'adresser à un grand nombre d'individus de la même région. Elle ne doit pas être utilisée chez les enfants au-dessous de 10 ans, le risque d'infection grave étant en raison inverse de l'âge. Il est néanmoins indiscutable que cette méthode s'est montrée efficace sur le plan de la protection collective mais les inconvénients dont nous venons de parler font qu'elle serait difficilement applicable dans un pays « individualiste » comme le nôtre.

2° *Travaux anglais.*

Tyrrel a obtenu des virus grippaux atténués en les cultivant sur des cultures de cellules à une température de 25°C. Ce sont les mutants dits froids. Ces mutants, incapables de se développer dans les couches profondes de la muqueuse, par suite de la température trop élevée, se borneraient à une infection superficielle suffisante pour entraîner une résistance locale et la formation d'anticorps protecteurs de type IgA dans les sécrétions. Un autre intérêt de ce mode de vaccination serait l'apparition précoce d'interféron, un à deux jours après la prise. Ce qui en cas d'épidémie aurait l'avantage d'ajouter une résistance non spécifique immédiate à la résistance spécifique d'apparition ultérieure. Il semble qu'il y ait là aussi une méthode d'avenir.

Mais à l'heure actuelle, le seul vaccin disponible reste le vaccin inactivé.

C) Immunisation mixte :

Tout récemment une publication dans le « Journal of Immunology » a proposé une méthode d'immunisation mixte par voie parentérale et par voie nasale. Les auteurs ont comparé quatre groupes d'enfants.

Les premiers recevaient par voie sous-cutanée 800 CCA

d'antigène grippal Hong-Kong inactivé, et dans ce cas, on obtenait une augmentation des anticorps neutralisant, en cultures cellulaires, de 5,4 fois : mais dans ce groupe, il n'y avait que 56 % des enfants qui avaient une augmentation significative.

Le deuxième groupe, recevait, par pulvérisation nasale, 1 ml de vaccin. On obtenait une montée des anticorps égale seulement à 1,7 fois, c'est-à-dire relativement faible et seulement pour 25 % des vaccinés.

Le troisième groupe d'enfants recevait l'immunisation par voie nasale à deux reprises, en deux doses, à quatre jours d'intervalle. Dans ce cas, les anticorps circulants neutralisants augmentaient 7,5 fois et dans 75 % des cas cette augmentation était significative.

Enfin, dans le quatrième groupe d'enfants l'immunisation a été mixte, parentérale et nasale ; on a obtenu une augmentation des anticorps neutralisants égale à 26 fois le taux primitif, et dans 100 % des cas, les enfants avaient une augmentation significative.

Ces essais devraient être repris largement dans notre pays. Il y aurait peut-être là, une méthode de vaccination antigrippale qui serait mieux acceptée par la population, et supérieure du point de vue de l'efficacité et du point de vue de la commodité.

En conclusion, nous pouvons dire que si les vaccins actuels sont déjà suffisamment efficaces, le corps médical et le public auront bientôt à leur disposition un vaccin encore plus efficace, plus pratique, et moins onéreux.

II. — CHIMIOPROPHYLAXIE

Tant qu'on ne peut enrayer les épidémies de grippe par la vaccination, il faut essayer de trouver d'autres

moyens. La recherche d'agents chimiothérapeutiques actifs contre les virus de la grippe et d'autres affections, sans être complètement vaine, n'a pas donné de très bons résultats.

On est resté assez longtemps au stade des « bonnes perspectives d'avenir » et on commence maintenant à avoir quelques débuts d'applications pratiques.

A) L'INTERFÉRON :

Découvert en 1957 par ISAAC et LINDERMANN, c'est une substance protéique élaborée par les cellules agressées par un virus, qui inhibe la multiplication virale intracellulaire sans agir directement sur le virus lui-même. Efficace et dépourvu de toxicité, l'interféron joue un rôle fondamental dans la guérison naturelle des viroses et peut être théoriquement utilisé de deux façons : l'injection directe ou l'emploi d'inducteurs.

1° *L'injection directe d'interféron*, préalablement fabriqué dans un système cellulaire in vitro, n'est malheureusement pas possible car l'interféron est spécifique de l'espèce cellulaire qui l'a produit : obtenu à partir de cellules d'animaux de laboratoire, il protègera les dites cellules animales mais pas les cellules humaines. S'il est secondairement purifié, cet interféron n'a sur l'homme qu'une action très amoindrie. La fabrication à partir de cellules humaines, déjà réalisée en U.R.S.S. se heurte à l'extrême difficulté d'obtenir en assez grande quantité les tissus adéquats, à savoir les globules blancs ou la membrane amniotique ; elle serait en outre pratiquement inapplicable en raison de son prix de revient prohibitif.

2° *L'administration d'inducteurs d'interféron*, c'est-à-dire de substances naturelles ou artificielles susceptibles de faire fabriquer l'interféron in vivo par l'organisme humain, paraît être une méthode plus aisément réali-

sable. On a utilisé ainsi de l'A.R.N. bicaténaire, un polynucléotide artificel lui aussi bicaténaire (la polyinosine, polycytosine) et même le vaccin morbilleux atténué.

Mais si ces recherches de laboratoire permettent l'espoir d'une application thérapeutique future, elles n'ont encore aucune application pratique en clinique humaine même à l'échelon hospitalier.

B) L'Amantadine (1 - adamantanamine hydrochloride).

Mise sur le marché aux U.S.A. il y a 4 ans, elle y connut alors une grande faveur, qui fait place maintenant à une certaine réserve de la part des médecins américains. Ce médicament n'est pas en effet dénué d'inconvénients : de tolérance digestive médiocre, il a entraîné en certains cas des manifestations d'agressivité.

Expérimentalement, in vitro, en cultures cellulaires, et chez l'animal, l'amantadine se montre efficace sur le virus de la grippe ; elle n'est pas active sur d'autres virus et elle ne semble même agir surtout que sur les virus Influenzae A, et non sur ceux des groupes B, et C. Les résultats des essais cliniques publiés sont assez divergents mais s'accordent cependant en général pour reconnaître à ce produit un effet préventif : diminution de la fréquence des cas de grippe clinique et sérologique chez les « contacts » lorsqu'ils ont pris le médicament au moment du contage avant l'apparition des signes cliniques.

C) Parmi les dérivés du Benzimidazole, le *R.D.B.* ou (β-D ribofuranoyl). 1 dichloro-5, 6 benzimidazole

semble posséder la propriété d'inhiber la multiplication des virus influenzae et des adénovirus. De même certains dérivés des arabinosides (Uracile - Arabinoside, Phosphate notamment). Chez l'homme, les essais ont été peu nombreux jusqu'à présent, car ces produits doivent être

injectés, la voie digestive étant inefficace, ce qui leur retire beaucoup de leur intérêt pratique ; par ailleurs, ils ne sont pas complètement dépourvus de toxicité, ce qui limite leur emploi dans la prophylaxie d'une maladie le plus souvent bénigne.

III. — CHIMIOTHERAPIE

L'action de ces mêmes médicaments sur la grippe déjà déclarée est une question très controversée. Il est en effet, difficile de se faire une opinion sur l'action d'un médicament prescrit sur une maladie dont le cours spontané est rapide ; il est bien difficile d'attribuer au traitement une amélioration, une défervescence fébrile par exemple.

Il semble néanmoins que certaines substances qu'on vient de mentionner raccourcissent sensiblement la durée d'évolution de la grippe.

On peut citer encore parmi les cétoaldéhydes, la xénalamine, spécialisée sous le nom de Xénovis, qui semble posséder une action thérapeutique sur le virus grippal A, comme l'ont montré Magrassi et ses Collaborateurs en 1960 au cours d'une épidémie militaire. Les mêmes auteurs ont observé une action prophylactique dans un groupe de 105 enfants. La posologie fut de 1 g à 2,50 g per os et par jour selon l'âge.

Parmi les dérivés biguanides, l'A.B.O.B. (ou chlorydrate de NI-NI-anhydro-bis-béta-hydroxyéthyl-biguanide) spécialisé sous le nom de Virustat, administré per os sous forme de comprimés à 100 mg et actif dans l'herpès et le zona, ne semble pas avoir d'action sur les virus grippaux.

L'acide acéthyl-salicyl-moroxydine, spécialisé sous le nom d'Assur présenté en comprimés renfermant 100 mg

de Moroxydine et 250 mg d'Aspirine, agirait sur les virus grippaux, mais il est difficile de faire la part entre les propriétés anti-inflammatoires antalgiques et antipyrétiques de l'Aspirine d'une part, et l'activité antivirale de la Moroxydine d'autre part.

Si bien que sur le plan de la thérapeutique de la grippe, nous en restons aux moyens traditionnels, purement symptomatiques : repos au lit, boissons chaudes, fébrifuges, etc... Faut-il rappeler qu'à moins de surinfections infectieuses pulmonaires, les antibiotiques sont totalement inutiles, car dépourvus de toute espèce d'action sur la grippe elle-même.

CONCLUSION

Les perspectives d'avenir semblent favorables, car c'est un sujet qui continue d'être l'objet de recherches nombreuses dans le monde entier.

Dans le domaine de la prophylaxie, on s'oriente vers une amélioration des vaccins qui seraient totalement démunis d'effets secondaires et induiraient une immunité plus durable.

Il est probable aussi que s'amélioreront les méthodes de protection locale de la muqueuse. On peut attendre beaucoup de méthodes qui stimuleraient la sécrétion locale d'interféron : on aurait ainsi une barrière locale renforçant l'immunité vaccinale, voire même s'y substituant.

Du point de vue thérapeutique, il paraît très probable qu'on puisse disposer dans un très proche avenir de substances actives sur certains virus et que les virus grippaux soient de ceux-là : soit substances actives nouvelles, soit substances actives existant déjà, telles les dérivés de la Thiosemicarbazone actifs sur les pox-virus et dont on aurait élargi le spectre d'action.

RESULTATS DE NOTRE CAMPAGNE DE VACCINATION

La grippe occupe une place de premier choix parmi les grandes maladies infectieuses qui n'ont pu encore être vaincues. Son retentissement socio-économique est considérable (les seules dépenses pharmaceutiques ont aumenté en France en moyenne de 30 % pendant la récente épidémie de fin 1969), elle peut désorganiser pendant plusieurs semaines les structures de tout un pays, voire le paralyser temporairement. Elle affecte toute l'humanité mais les âges extrêmes de la vie lui paient le plus lourd tribut, en général du fait des complications bactériennes secondaires, malgré l'usage des antibiotiques : l'épidémie de grippe dite de Hong-Kong, bien qu'attendue, a provoqué en France 10 888 décès, pour le seul mois de décembre 1969, soit autant qu'en toute une année lorsque la grippe sévit à l'état endémique.

Aussi la prévention de la grippe devant la pauvreté des moyens curatifs dont nous disposons reste la préoccupation majeure de toutes les catégories intéressées.

Le virus A de la grippe fut isolé pour la première fois sur furet en 1933. BURNET le premier tenta expérimentalement sur la souris la vaccination antigrippale par voie aérienne, avec un virus vivant atténué.
Les premiers vaccins inactivés furent utilisés systématiquement dans l'armée américaine à partir de 1943. La vaccination antigrippale est pratiquée en France depuis 1957 avec le vaccin de l'Institut Pasteur qui a fait largement ses preuves et qui était jusqu'en 1968 le seul utilisé dans notre pays.

La situation s'est modifiée en 1969 : un nouveau virus A_2, le mutant Hong-Kong 1968, a déclenché une

pandémie qui a faiblement touché la France en janvier. Pour faire face à la menace de ce mutant, l'Institut Pasteur a préparé un nouveau vaccin contenant la souche Hong-Kong. En même temps, deux nouveaux vaccins sont apparus sur le marché : le Vaxigrip de l'Institut Mérieux et l'Influvac des Laboratoires Duphar, tous deux contenant également la souche Hong-Kong.

La grande épidémie étant prévue en France pour l'hiver 1969, ces trois vaccins étaient à la disposition du corps médical dès l'été. Cependant à cette date, nous n'avions aucune étude récente sur l'efficacité des nouveaux vaccins.

Ces données ont amené à entreprendre une campagne de vaccination antigrippale au sein d'une collectivité de travailleurs, peu de temps avant que l'épidémie Hong-Kong n'atteigne Toulouse. Nous avons étudié les résultats tant cliniques que biologiques de cette vaccination.

A la faveur de ce travail, nous avons cru bon de faire état de l'intérêt de la vaccination antigrippale sur le plan économique et de la rentabilité de cette vaccination pour la Sécurité Sociale et les entreprises industrielles.

I. — MATERIEL ET METHODES

Notre étude a porté sur un groupe de sujets travaillant à la Société l'Epargne. Cette vaccination a eu lieu les 12, 13 et 14 novembre 1969 et a intéressé 280 sujets (55 % de femmes et 45 % d'hommes) dont l'âge s'étalait de 20 à 55 ans. Nous avons pris un autre « échantillon » de 950 témoins non vaccinés, travaillant dans la même entreprise.

Le vaccin antigrippal utilisé est le Vaxigrip préparé par l'Institut Mérieux à partir d'œufs embryonnés infectés

par voie allantoïdienne. Il est constitué par un mélange de trois souches inactivées par la Bétapropialactone à 0,5 pour 1 000 : sa formule est la suivante :

— Souche A_2 HK 68 ..... 8 000 Unités H.A.

— Souche A_2 Pays-Bas 65 .. 2 000 Unités H.A.

— Souche B Pays-Bas 66, .. 2 000 Unités H.A.

dans 1 volume de 1 ml en solution saline tamponnée, contenant comme préservatif une concentration maximum de 1 pour 10 000 de Merthiolate.

L'injection a été pratiquée par seringue individuelle en sous-cutanée dans la fosse sous-épineuse pour les hommes, à la cuisse pour la majorité des femmes et ce pour des raisons pratiques. La seule précaution particulière prise a été de ne pas vacciner les sujets allergiques aux œufs. Tous les autres allergiques ont été vaccinés. Bien entendu, les contre-indications générales aux vaccinations ont été respectées.

Tous les vaccinés ont été suivis régulièrement jusqu'en avril par le médecin de l'établissemnt. Un prélèvement sanguin tardif pratiqué le 10 avril 1970 n'a pu porter que sur 158 sujets vaccinés. Par la même occasion nous avons complété l'enquête clinique.

Sur chaque sérum a été réalisé au Laboratoire Central de Bactériologie Virologie du C.H.U.-Purpan (Professeur L. ENJALBERT), la réaction d'inhibition de l'hémagglutination (Réaction de Hirst) correspondant aux trois variétés d'anticorps suscités par les trois souches virales contenues dans le vaccin (A_2 68 HK, A_2 65, B). De plus, la recherche des anticorps contre le virus Sandaï, qui n'existe pas dans le vaccin, a été effectuée à titre de comparaison.

II. — RESULTATS ET DISCUSSIONS

A partir de ces enquêtes cliniques et sérologiques nous avons pu étudier les résultats de cette vaccination sur trois plans :

A. — Innocuité du vaccin,

B. — Efficacité clinique du vaccin,

C. — Efficacité sérologique.

A) Innocuité du vaccin.

— D'après le Docteur J.-C. Roy, l'injection rapide en quelques secondes est indolore mais dans les dix minutes qui suivent l'injection, le vacciné éprouve une légère sensation de brûlure. Cet auteur a ensuite noté, sur 50 sujets vaccinés, 76 % de réactions vaccinales proprement dites dont 12 % de réactions locales et 64 % de réactions générales, soit autant que pour une D.T. Polio pratiqué en mairie.

— Nos observations personnelles n'ont porté que sur les 158 sujets vaccinés dont nous possédions un sérum. Les réactions vaccinales proprement dites apparaissent, quelles qu'elles soient, dès la deuxième-troisième heure suivant la vaccination pour les plus précoces et vers le troisième jour pour les plus tardives.

Ces réactions ont été soit locales, soit générales, soit le plus souvent mixtes.

Sur les 158 sujets vaccinés retenus pour notre enquête, nous avons observé :

- 91 sujets sans aucune réaction notable,
- 16 sujets avec réactions locales,
- 22 sujets avec réactions générales,
- 29 sujets avec réactions locales et gnérales.

Ce qui donne en pourcentage :

- 58 % de sujets sans réaction vaccinale,
- 42 % de sujets ayant eu des réactions :
  - locales . . . . . 10 %
  - générales . . . . . 14 %
  - locales et générales . . 18 %

Toutes ces manifestations secondaires ont d'ailleurs été minimes : aucun employé ne s'est absenté en invoquant la cause de vaccination.

Etudions maintenant ces réactions.

1. *Les réactions locales :*

Elles sont simples : c'est un érythème arrondi, centré sur le point d'injection et pouvant atteindre un diamètre de 8 cm. A la palpation, cette zone est dure et douloureuse. Les mouvements du bras sont parfois légèrement douloureux. Les ouvriers manutentionnaires et les dactylos n'ont pas vraiment été gênés dans leur travail. On n'a noté aucune adénopathie.

2. *Les réactions générales :*

Elles rappellent beaucoup les symptômes précurseurs de la grippe avec picotements au niveau du nez et de la gorge, petit catarrhe rhino-pharyngé, température aux alentours de 38° C, courbatures peu importantes parfois généralisées. Deux sujets ont été vraiment gênés pendant deux jours par ces réactions générales, mais ils ne se sont pas absentés. Les autres n'ont eu que des réactions modérées et de courte durée.

3. *Les réactions locales et générales :*

Elles associent les signes déjà décrits.

Nous n'avons pas observé de différences significatives en fonction de l'âge et du sexe des sujets vaccinés. Si nous discutons maintenant nos résultats en les compa-

rant à ceux de l'enquête du Docteur Roy, nous notons qu'il y a similitude qualitative des réactions mais non quantitative :

— 76 % des réactions vaccinales dans son enquête,

— 42 % de réactions vaccinales dans notre enquête.

En fait, l'échantillon de sujets vaccinés est trois fois plus important dans nore propre travail, ce qui nous amène à penser que nos chiffres doivent se rapprocher davantage de la réalité. Par ailleurs, ce chiffre de 42 % rapporté aux 76 % de réactions vaccinales mineures au D.T. Polio pratiqué en mairie, nous permet d'affirmer que le vaccin utilisé est doué d'une bonne innocuité.

B) Efficacité clinique du vaccin

Il s'agit des résultats obtenus par l'interrogatoire des sujets vaccinés. A notre avis, ce sont les résultats les plus pratiques et objectifs.

Sur 158 sujets vaccinés, nous avons relevé cinq cas d'absentéisme, de la date de la vaccination au 10 avril 1970, date de la prise de sang.

Sur ces cinq absents, deux sujets ont fait une grippe précoce, avant l'installation de l'immunité post-vaccinale :

— un sujet était déjà en incubation de grippe :

16 heures après l'injection vaccinale, il a présenté tous les signes cliniques d'une grippe. Les taux d'anticorps de son sérum tardif sont des plus éloquents :

A_2 65 : 1/1280 A_2 HK 68 : 1/2560 B : 1/40 S : 1/40

— un autre sujet a présenté tous les signes de la

grippe six jours après l'injection. Là encore, sérum tardif de grippe Hong-Kong :

A_2 65 : 1/1280 A_2 HK 68 : 1/1280 B : 1/160 S : < 1/10

Ces deux sujets grippés doivent être retirés de notre statistique : ils prouvent bien que la vaccination antigrippale pour être efficace doit être faite précocément, avant la période épidémique; les anticorps n'atteignant un taux valable qu'au bout de trois semaines.

Notre étude doit donc désormais porter uniquement sur les 156 sujets vaccinés correctement. Trois de ces sujets ont donc été absents dans la période qui nous intéresse.

Examinons ces cas un à un :

Première observation : Mme BA... Absente du 7-12 au 15-12.

Début brutal, avec frissons, fièvre supérieure à 39° C et ayant duré plus de trois jours, céphalées, vomissements alimentaires, toux très douloureuse, sèche. Au cinquième jour, devant la persistance de la fièvre, traitement par Pénicilline. Guérison en deux jours. Reprise du travail le huitième jour, longue persistance d'une petite asthénie. Son mari avait présenté les mêmes symptômes trois jours avant elle.

Taux d'anticorps dans le sérum tardif :

A_2 65 : 1/640 A_2 HK 68 : 1/40 B : 1/20 S : 1/10

Vus le contexte clinique et la sérologie, nous pouvons affirmer qu'il s'agit d'une grippe à virus A_2 65 chez un sujet ayant peu répondu à la vaccination.

Deuxième observation : Mme BE... Absente du 17-12 au 25-12.

Début brutal, avec frissons, courbatures intenses, géné-

ralisées, fièvre supérieure à 39° C de plus de trois jours, sans toux mais avec catarrhe rhino-pharyngé. Au quatrième jour, traitement par Rubitracine, cédation en deux jours. Plusieurs personnes de sa famille ont présenté des signes semblables dans la même semaine.

Taux d'anticorps dans le sérum tardif :

A_2 65 : 1/640 A_2 HK 68 : 1/10 B : 1/20 S : < 1/10

On peut en conclure qu'il s'agit d'une personne ayant peu ou pas répondu à la vaccination et qui de ce fait a présenté une grippe à virus A_2 65.

Troisième observation : Mlle GU... Absente du 28-1 au 6-2.

Le tableau clinique est différent : début progressif, sans frissons, toux ou courbature, avec une fièvre inférieure à 39° C. Là aussi, devant la persistance de la fièvre traitement antibiotique efficace. A noter que plusieurs personnes de la famille ont eu la grippe, mais en décembre...

Taux d'anticorps dans le sérum tardif :

A_2 65 : 1/80 A_2 HK 68 : 1/160 B : 1/80 S : 1/20

La sérologie est plus en faveur d'une vaccination efficace que d'une grippe quelconque. Devant cette sérologie et le tableau clinique, nous pensions que la malade avait fait une pneumopathie virale, non grippale avec surinfection bactérienne qui a cédé devant le traitement antibiotique. Le sérum de cette malade fut étudié au laboratoire de Microbiologie II du C.H.U. Purpan afin de retrouver une autre étiologie virale. La fixation du complément a été positive au 1/16^e pour les mycoplasmes ce qui élimine bien l'étiologie grippale.

Discutons maintenant ces résultats cliniques :

Sur 156 sujets correctement vaccinés, deux ont fait

une grippe clinique évidente avec des taux d'anticorps montrant une réaction absente ou tout au moins très faible vis-à-vis des virus vaccinaux.

Sur les 280 sujets vaccinés, tout venants, il y a eu onze « états grippaux » cliniques, ayant entraîné un absentéisme de 3,9 %.

D'après les diverses enquêtes cliniques effectuées dans de nombreuses collectivités au cours de l'épidémie 1969-1970, il a été établi que l'incidence de la morbidité grippale a été de 20 % en moyenne en France.

A Toulouse, dans le lot de 950 témoins non vaccinés l'absentéisme pour « état grippal » a été de 25 %.

On peut donc conclure que sur le plan clinique, le vaccin a été très efficace puisque sur 156 personnes correctement vaccinées, seules deux personnes ont fait une grippe clinique et sérologique avec arrêt de travail, soit une efficacité clinique à 92 %. Pour les 280 vaccinés, tout venants, l'efficacité clinique a été de 84,4 %.

L'enquête du Dr Roy, basée sur 50 vaccinés a montré une efficacité clinique à 100 %. Pour notre part, nous pensons encore une fois que vue la différence d'importance des lots de sujets vaccinés, notre chiffre se rapproche davantage de la réalité. Sur une plus grande échelle, le chiffre de l'efficacité clinique pourrait encore baisser, mais certainement pas de beaucoup. Surtout ce chiffre pourrait se maintenir, voire augmenter, si tous les sujets étaient correctement vaccinés, c'est-à-dire précocément, dès septembre et non pas à l'approche de l'épidémie, en novembre.

Il est à noter qu'au cours de l'enquête au moins vingt-trois personnes vaccinées ont reconnu avoir présenté lors de l'épidémie les fameux petits signes de grippe « à minima » déjà décrits dans les réactions vaccinales proprement dites : picotements naso-pharyngiens, sur-

tout irritation trachéale avec toux sèche ou grasse selon les cas, petit fébricule inférieur à 38° C, sensation de fatigue. Tout en est resté là, et il n'y a jamais eu d'absence au travail. Cette « grippe atténuée » ne modifie donc en rien notre statistique sur l'efficacité du Vaxigrip, mais elle nous donne des chiffres presque comparables à ceux de l'enquête du Dr Roy.

Remarque : Nous insistons bien sur la différence entre grippe et « état grippal ». Les myxovirus influenzae sont les premiers responsables des « états grippaux » mais ils ne sont pas les seuls. Or, le vaccin antigrippal n'apporte aucune protection contre les autres virus.

C) Efficacité sérologique du vaccin :

Ne disposant que d'un seul sérum prélevé tardivement chez nos sujets vaccinés, nous avons dû prendre pour base de référence, toutes les réactions de Hirst effectuées dans le laboratoire de Bactériologie-Virologie à la même période, de novembre 1969 à avril 1970, soit 763 personnes à raison de deux sérums par personne, prélevés au moins à quinze jours d'intervalle.

Sur deux échantillons de sérums :

	Réactions positives				*Réactions négatives*
	A2 65	A2 HK	B	Sendaï	
Novembre	0	19	0	2	80
Décembre	1	152	0	0	157
Janvier	4	67	1	0	84
Février	7	46	0	1	81
Mars	1	16	0	1	93
Total	13	300	1	4	445

— Total des réactions positives : 318 soit 41,67 %
— Total des réactions négatives : 445
— Nombre total de réactions : 763 soit 1526 Hirst

Près de la moitié de ces personnes (41,67 %) ont fait une grippe clinique et sérologique mais cela tient bien sûr au recrutement spécial de ces personnes qui étaient pour la plupart, des malades hospitalisés.

Les pourcentages montrent que le virus Hong-Kong a été de loin le premier responsable de ces 318 grippes ;

— A_2 HK 68	94,36 %
— A_2 65	4,08 %
— Sendai	1,25 %
— B	0,31 %

— Pratiquement la moitié des sérums précoces examinés avait un taux d'anticorps de 1/40 à 1/160 pour le virus A_2 65 : cela vient sans doute du fait que depuis son apparition en 1965, ce virus s'étant manifesté à plusieurs reprises, bon nombre de sujets gardent des anticorps résiduels.

Les grippés à A_2 65 avaient un taux d'anticorps égal ou supérieur à 1/640 pour le sérum tardif. Le taux pour le A_2 68 était en général inférieur de 2 ou 3 dilutions.

— Pour le virus A_2 HK 68, la majorité des sérums précoces examinés, chez nos 763 sujets références, avait un taux d'anticorps $\leq$ 1/20 ; ceci étant sans doute dû à la relative rareté du virus A_2 HK 68 dans l'année précédente (seulement 45 cas de grippe diagnostiqués dans notre laboratoire dans les neuf mois précédents).

Les grippés à A_2 HK 68 avaient également un taux d'anticorps égal ou supérieur à 1/640 pour le sérum tardif. On constatait en général en même temps une ascension du taux des anticorps pour le A_2 65, égal ou

à peine inférieur de 1 ou 2 dilutions (phénomène du « péché antigénique originel »).

— Pour le virus B, les sérums précoces avaient également en majorité un taux d'anticorps inférieur ou égal à 1/20, les grippés à virus B ayant toujours été rares dans notre région.

Le seul grippé à virus B atteignait un taux d'anticorps de 1/1280.

— Pour le virus Sendaï, la très grande majorité des sérums précoces avait un taux d'anticorps inférieur ou égal a 1/20.

Les quatre cas de grippe à virus Sendaï avaient un taux égal ou supérieur à 1/1280 pour le sérum tardif.

Tous les auteurs sont d'accord pour dire que le taux des anticorps post-grippaux détectés par la réaction de Hirst, diminue assez lentement pour se maintenir ensuite longtemps en plateau. Certains des sujets nous servant de référence étant des bronchitiques chroniques hospitalisés à plusieurs reprises, nous avons retrouvé plusieurs Hirst faits à 1, 2, voire 3 ans d'intervalle chez le même malade : pour 10 grippes A_2 65 survenues en 1967, les anticorps résiduels étaient aux alentours de 1/80 à 1/160. Notre propre expérience ne nous permet pas de dire si ces chiffres sont les mêmes pour tous les grippés et pour une durée identique définie.

A partir de ces bases de référence et en étudiant le seul sérum tardif prélevé sur les 154 cas sujets correctement vaccinés et n'ayant pas eu de grippe clinique évidente, nous pouvons dire que plusieurs d'entre eux ont fait des « grippes sérologiques » évidentes.

Ne pouvant apprécier la montée des anticorps sur deux sérums, précoce et tardif, nous n'avons affirmé une « grippe sérologique » dans un sérum tardif pré-

levé cinq mois après la vaccination, que si le sujet présentait un taux d'anticorps égal ou supérieur à 1/640 pour au moins un type de virus, A_2 HK 68, B ou Sendaï. Pour le virus A_2 65, vues la fréquence des atteintes antérieures et la possibilité d'un rebond important des anticorps grippaux résiduels, nous n'avons pris pour référence de « grippe sérologique » pure qu'un taux au moins égal à 1/1280.

Nous obtenons ainsi :

— 1 grippe B
— 16 grippes A_2 HK 68
— 11 grippes A_2 65

Soit un total de 28 « grippes sérologiques ».

On peut en conclure que ces sujets ont été en contact direct avec les virus pathogènes mais possédant des anticorps résiduels suffisants, soit du fait de la vaccination, soit du fait d'une grippe antérieure, ils ont résisté à la maladie sur le plan clinique tout en développant une réponse sérologique importante, identique à celle qui accompagne les manifestations cliniques de grippe.

Première remarque :

Si l'on additionne les 28 « grippes sérologiques » pures, les 2 grippes sérologiques et cliniques et les 2 grippes chez les sujets incorrectement vaccinés, on arrive au total de 32 grippes sérologiques, soit 20,3 % des 158 sujets vaccinés. C'est exactement le taux de la morbidité grippale à Toulouse et plus généralement en France lors de la récente épidémie.

Il nous paraît évident que tous ces sujets auraient fait une grippe clinique et sérologique, comme les 20 % de la population toulousaine, s'ils n'avaient pas été vaccinés correctement. La différence avec les 25 % d'absentéisme pour état grippal chez les non vaccinés vient

certainement encore du fait que les virus grippaux ne sont pas les seuls responsables des « états grippaux ».

Deuxième remarque :

Ces 28 « grippes sérologiques » pures sont à rapprocher du chiffre d'au moins 23 sujets ayant présenté les signes d'une « grippe atténuée » au cours de l'épidémie. Ces grippes ne sont sans doute pas aussi purement sérologiques qu'on voudrait le croire : dans le sérum de neuf des sujets ayant présenté ces signes atténués, nous avons retrouvé des anticorps signant une grippe. Il semble donc y avoir une certaine concordance.

Troisième remarque :

Le pourcentage de virus en cause a été modifié par la vaccination :

— 94,36 % A_2 HK 68
— 4,08 % A_2 65
— 0,31 % B
— 1,25 % Sendaï

dans notre enquête de référence pour :

— 56,25 % A_2 HK 68
— 40,62 % A_2 65
— 3,13 % B
— 0 % Sendaï

dans notre lot de vaccinés

Pour le virus B, le nombre de grippes est trop faible pour qu'on puisse tirer une conclusion du changement de pourcentage.

Pour les virus A_2 68 et A_2 65, on peut avancer une hypothèse. Les anticorps post-vaccinaux dirigés spécifiquement contre le virus A_2 68 sont très efficaces et

détruisent le virus avant même qu'il ait eu le temps de provoquer une augmentation importante du taux d'anticorps.

Les anticorps post-vaccinaux de l'A_2 65 provoqués par la souche des Pays-Bas ne sont peut-être plus aussi efficaces contre un A_2 65 qui a eu le temps de modifier sa structure antigénique. Il se peut aussi que les anticorps résiduels post-grippaux qui ont subi un rebond sous l'effet du virus vaccinal n'aient pas la même spécificité et donc la même efficacité.

Quatrième remarque :

Les grippes à A_2 65 existent encore et nous pensons que cette souche doit être inclue dans tout vaccin si l'on veut que son champ d'efficacité soit suffisamment étendu.

Après avoir étudié les résultats sérologiques sur le plan strict des grippes évidentes, étudions maintenant les taux d'anticorps résultant de la vaccination. Nous avons tracé les courbes en prenant en abcisse le nombre de sujets vaccinés et en ordonnée leur taux d'anticorps, respectivement pour les virus A_2 65 Singapour, A_2 68 Hong-Kong, B et Sendaï. Les trois premières courbes se ressemblent mais avec des différences significatives :

— Pour le A_2 65, le plus grand nombre de sérums correspond à un premier pic d'anticorps compris entre 1/80 et 1/160. Il s'agit de la réponse à la vaccination de sujets neufs, n'ayant pas été en contact auparavant avec le virus A_2 65.

On note un deuxième maximum, encore plus important, pour un taux compris entre 1/320 et 1/640. Nous pensons qu'il s'agit ici de sujets ayant déjà été en

contact avec le virus A_2 65 et chez lesquels il y a eu un phénomène de rebond des anticorps résiduels grâce au nouvel apport antigénique réalisé par le vaccin.

88 % des vaccinés ont un taux d'anticorps égal ou supérieur à 1/40.

— Pour le A_2 HK 68, également maximum de sérums ayant un taux d'anticorps entre 1/80 et 1/160. Ce sont des sujets vierges de toute infection antérieure à A_2 HK 68 et il n'y a pas de deuxième pic avec remontée d'anticorps résiduel post-grippaux.

75 % des vaccinés ont un taux d'anticorps égal ou supérieur à 1/40.

— Pour le virus B, la courbe a la même allure, mais le plus haut pic est pour les sérums ayant un taux d'anticorps entre 1/20 et 1/40.

Seulement 56 % des vaccinés ont un taux d'anticorps égal ou supérieur à 1/40.

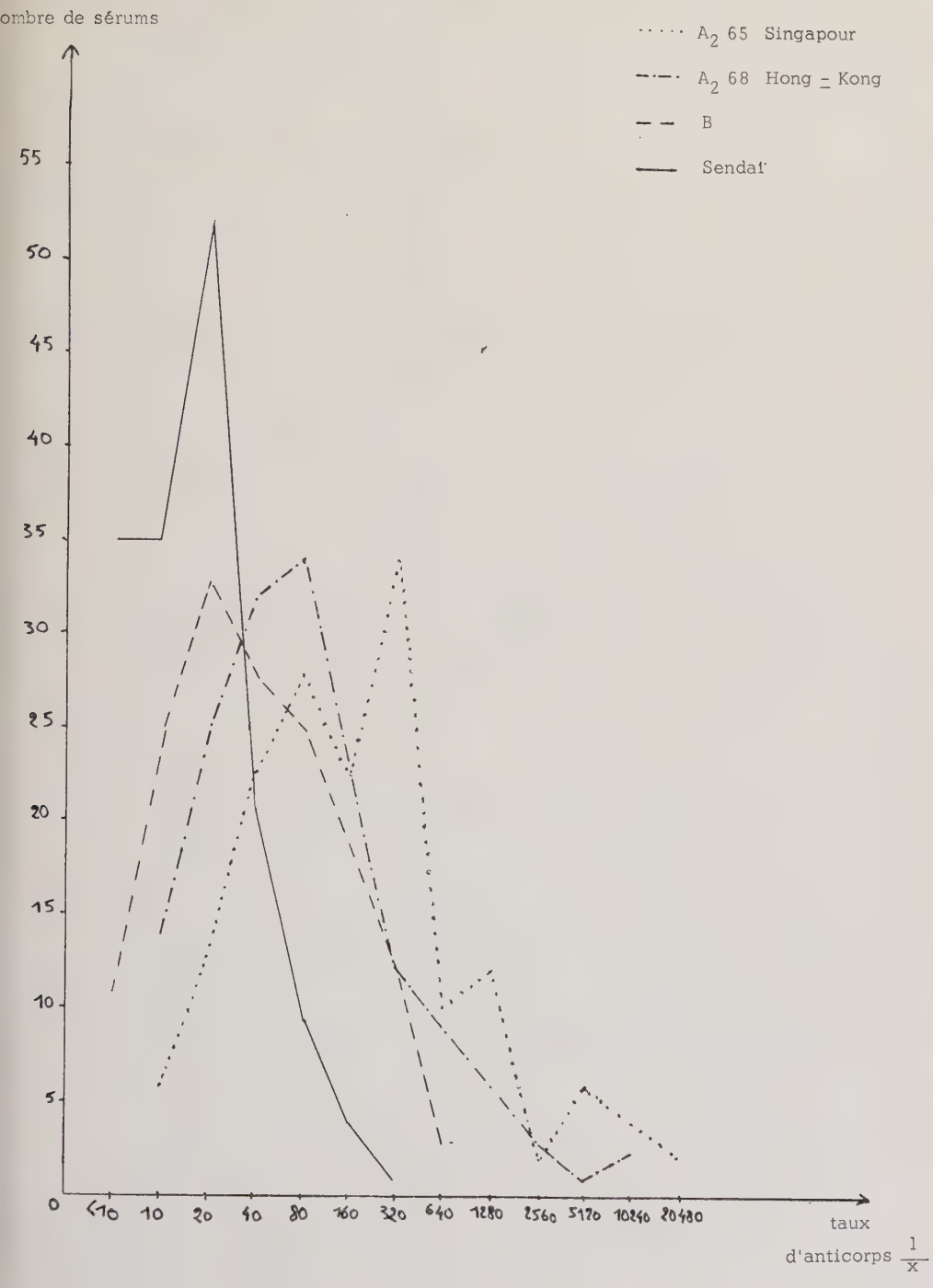
— Pour le virus Sendaï non inclus dans le vaccin, la courbe est de même allure, mais si le plus haut pic est encore pour les sérums ayant un taux d'anticorps entre 1/20 et 1/40, seuls 23 % des vaccinés ont un taux d'anticorps égal ou supérieur a 1/40. Ce pourcentage est bien significatif de l'absence de ce virus dans le vaccin.

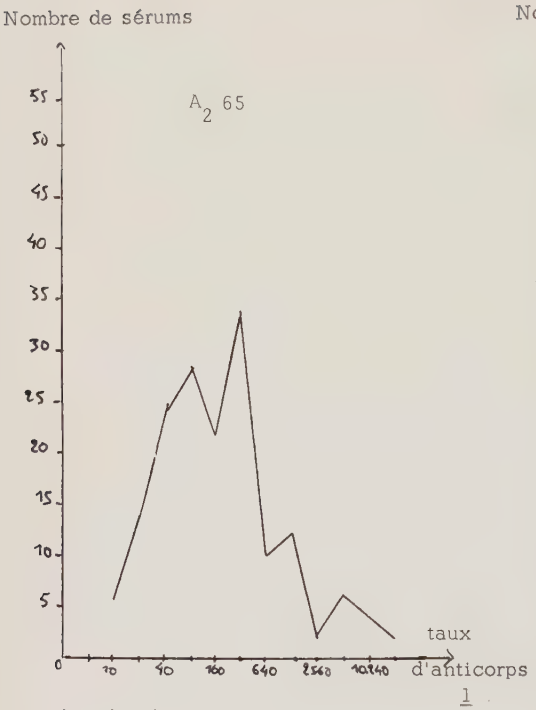
Il semble donc d'après ces résultats que la capacité du vaccin à faire synthétiser des anticorps varie suivant la souche virale employée ; en prenant pour seuil un taux d'anticorps de 1/40, on observe des taux égaux ou supérieurs dans :

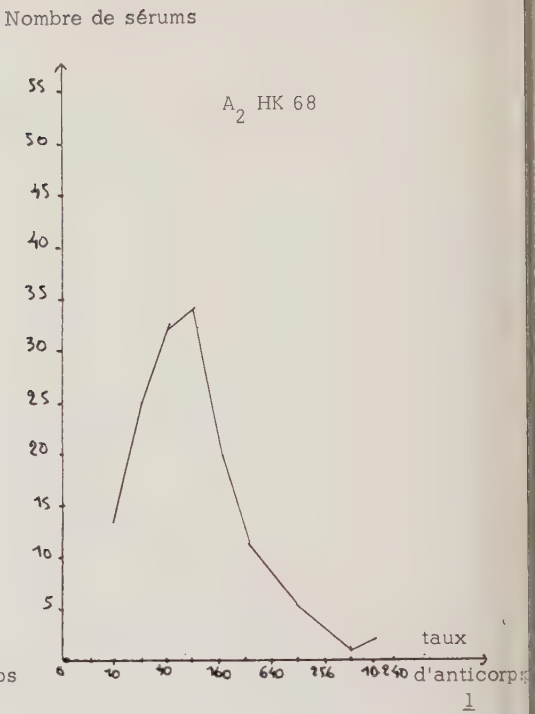
— 88 % des cas pour le A_2 65

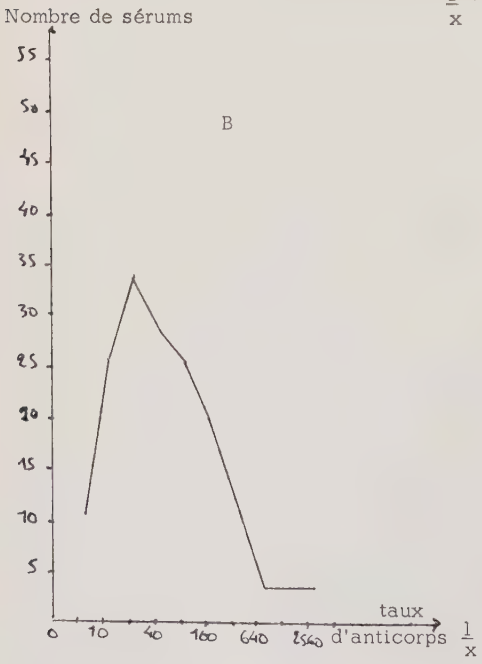
— 75 % des cas pour le A_2 68

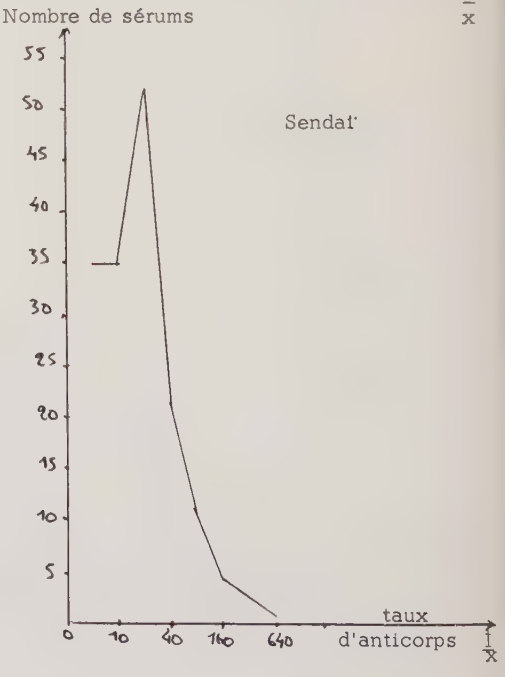
— 56 % des cas pour le B


ombre de sérums
A_2 65 Singapour
A_2 68 Hong – Kong
B
Sendai
55
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
<10
10
20
40
80
160
320
640
1280
2560
5120
10240
20480
taux
d'anticorps $\frac{1}{x}$


Nombre de sérums
A2 65
55
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
10
40
160
640
2560
10240
taux
d'anticorps
1/x


Nombre de sérums
A2 HK 68
55
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
10
40
160
640
256
10240
taux
d'anticorps
1/x


Nombre de sérums
B
55
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
10
40
160
640
2560
taux
d'anticorps
1/x


Nombre de sérums
Sendai
55
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
10
40
160
640
taux
d'anticorps
1/x

Mais si l'on peut faire cette remarque sur le plan quantitatif, on peut penser que sur le plan qualitatif, même à des taux différents, les anticorps se valent puisque tous ont eu la même efficacité du point de vue clinique.

A noter que les travaux faits en France par le Professeur RIFFAT, à l'Hospice de la Charité de Saint-Etienne avaient déjà montré, en 1968, une augmentation des anticorps variable selon la souche : nette pour

A_2 Pays-Bas - 65, faible pour B Pays-Bas - 66, ces deux souches étant toujours celles employées dans le vaccin que nous avons utilisé.

Les travaux de C. CATEIGNE, notamment sur une vaccination antigrippale dans un hospice de vieillards, ont montré que trois mois et demi après une vaccination, la moitié des sujets vaccinés avaient maintenu le taux d'anticorps acquis un mois après la vaccination ; pour l'autre moitié, le taux avait diminué dans des proportons variables.

Notre sérum tardif, prélevé cinq mois après la vaccination, montre qu'au moins 56 % des vaccinés ont un taux d'anticorps égal ou supérieur au 1/40 et ce pour les trois souches de virus vaccinaux. On peut penser que les taux d'anticorps étaient encore plus élevés un mois seulement après la vaccination et donc au plus fort de l'épidémie de Toulouse. Par la suite bien sûr, ces anticorps ont diminué assez vite, puisque nous savons que l'immunité vaccinale est assez courte « deux mois de protection solide, six mois de protection relative ».

Un fait vient encore confirmer cette baisse des anticorps vaccinaux : les neuf sujets ayant présenté des signes de grippe atténuée avec « grippe sérologique » authentique ont tous eu ces signes après le mois de

janvier, donc au moins trois mois après la vaccination.

Nous pensons que cette baisse assez rapide du taux des anticorps pourrait être réduite par une deuxième injection vaccinale, faite 20 à 30 jours après la première, au moins lors de la primo-vaccination. Une seule injection peut cependant être pratiquée lorsqu'une épidémie est imminente ou lors du rappel annuel, s'il n'y a pas eu apparition brutale du mutant.

La présence d'un adjuvant comme dans le vaccin de l'Institut Pasteur, pourrait aider également la réponse de l'organisme.

Il est difficile de comparer le vaccin utilisé dans notre enquête aux autres vaccins existant sur le marché, car les études récentes sur les nouveaux vaccins contenant la souche A_2 Hong-Kong 68 ne sont pas nombreuses. Nous ne pouvons faire de comparaison que sur le plan général de l'efficacité clinique.

Tous les vaccins utilisés précédemment avaient une efficacité clinique de 75 à 85 % tant que leur constitution antigénique restait adaptée aux modifications antigéniques des virus grippaux. Le Vaxigrip contenant la dernière souche A_2 Hong-Kong 68 responsable de l'épidémie récente s'est montré doué d'une efficacité clinique de 84,4 %. Nous restons donc toujours dans les chiffres précédemment admis et ce, malgré l'apparition du mutant Hong-Kong.

Nous pouvons donc dire que le Vaxigrip est doué d'une efficacité clinique remarquable, mais du même ordre que celle des autres vaccins antigrippaux.

Sur le plan de l'innocuité, le Vaxigrip est acceptable pour vacciner en masse toutes les classes d'âge, ce qui reste toujours dans la moyenne ds vaccins antigrippaux.

Pour l'efficacité sérologique, nous ne pouvons absolu-

ment pas faire de comparaison avec les autres vaccins en raison des conditions particulières à notre enquête. Mais en prenant comme base de comparaison la recherche des anticorps anti-Sendaï effectuée chez nos vaccinés et les 1'526 Hirsts effectués dans notre laboratoire pour nos propres malades, nous pouvons affirmer que le Vaxigrip est doué d'une efficacité sérologique nette.

En conclusion, le vaccin employé dans notre enquête s'est montré doué :

— d'une innocuité suffisante,
— d'une efficacité clinique remarquable,
— d'une efficacité sérologique nette,
Il a sa place dans la pharmacopée française.

III. — INTERET DE LA VACCINATION ANTIGRIPPALE SUR LE PLAN ECONOMIQUE

A) La dépense médico-pharmaceutique :

Chez les non vaccinés, la grippe a entraîné en général une absence de dix jours avec une visite de médecin et un traitement simple de cinq jours. Par traitement simple, nous entendons : des antibiotiques per os, un antithermique, un antitussif, et un antiasthénique. Nous exclurons tous frais de laboratoire, de radiographie ou d'hospitalisation.

Les caisses de sécurité sociale estiment elles-mêmes la moyenne des frais indiqués ci-dessous, par sujet grippé :

Frais globaux :

Médecin	22,00 F
Médicaments	70,00 F
Total	92,00 F

Remboursement par la Sécurité Sociale :

Médecin (75 %)	16,50 F
Médicaments (70 %)	49,00 F
Total	65,50 F

La sécurité sociale doit également payer les indemnités journalières, soit 60 % du salaire brut ; les trois premiers jours de repos n'étant pas payés, il y a donc en moyenne sept jours d'indemnités journalières, pour un arrêt de travail de dix jours.

Le salaire minimum moyen étant de l'ordre de 900 F brut par mois à l'Epargne, l'indemnité journalière de 60 % représente donc :

$$\frac{900 \times 60}{30 \times 100} = 18 \text{ F par jour}$$

Donc la sécurité sociale devra payer au malade :

$$7 \times 18 \text{ F} = 126 \text{ F.}$$

La sécurité sociale devra payer donc en tout au malade :

$$65{,}50 \text{ F} + 126 \text{ F} = 191{,}50 \text{ F}$$

B) Les frais de l'absentéisme.

Il y perte d'argent pour l'employé, l'entreprise, la sécurité sociale.

1° *Perte pour l'employé :*

L'absence de dix jours lui fait perdre le 1/3 de son salaire brut soit 900 F : 3 = 300 F

Les frais de maladie sont de 92 F, soit au total 392 F.

La sécurité sociale a remboursé là-dessus 191,50 F, il reste donc à la charge de l'employé :

$$392 \text{ F} - 191{,}50 \text{ F} = 200{,}50 \text{ F}$$

Sur ses congés payés il perd le 1/12 du salaire perdu soit :

$$300 : 12 = 25 \text{ F}$$

Il perd également sur la prime de vacances (300 F) et sur son 13e mois (900 F)

$$\frac{300 + 900}{12} \times \frac{1}{3} = 33{,}33 \text{ F}$$

Au total : 200,50 F + 33,33 F + 25 F = 258,83 F.

2° *Perte pour l'entreprise :*

Ici perte de deux ordres : celles en amortissement de frais généraux et celles en bénéfices sur le manque de production. Il nous a été très difficile de les chiffrer, les sujets vaccinés occupant des emplois très divers. On a estimé cette perte en moyenne au double de la perte du salaire brut de l'employé, soit 600 F.

3° *Perte pour la Sécurité Sociale :*

En ne travaillant pas pendant 10 jours, l'employé perd le 1/3 de son salaire soit 300 F, ce qui donne une perte de cotisation à la S.S. de 30,30 % de cette somme, soit 90,9 F.

La sécurité sociale va perdre également 30,30 % de cotisation sur les congés payés, la prime de vacance et le 13e mois, soit :

$$(90{,}9 \text{ F} : 12) + (58{,}33 \text{ F} \times 30{,}30\ \%) = 7{,}57 + 17{,}67 = 25{,}24 \text{ F}$$

Le coût total pour la sécurité sociale est donc :

$$191{,}50 \text{ F} + 25{,}24 \text{ F} + 90{,}9 \text{ F} = 307{,}64 \text{ F}$$

En résumé, le retentissement économique d'une grippe simple, n'ayant nécessité que dix jours de congés maladie est le suivant :

— coût à l'employé	258,83 F
— coût à la S.S.	307,64 F
Total . .	1 166,47 F

soit environ 110 F par jour et par employé au minimum.

Si nous prenons un chiffre de 20 % de véritables grippés sur notre lot de 950 vaccinés, on aboutit à des chiffres considérables :

10 j. de repos × 190 grippés = 1 900 j. à 110 F = 209 000 F

IV. — RENTABILITE DE CETTE VACCINATION POUR LA SECURITE SOCIALE

Rapportons tout à 100 sujets.

Pour la seule sécurité sociale, les frais sont de 307,64 F par malade.

1° Sur 100 sujets correctement vaccinés, au maximum nous pourrions avoir 5 grippés, qui coûteront donc à la Sécurité Sociale :

$$307{,}64 \times 5 = 1\,538{,}20 \text{ F}$$

Si la Sécurité Sociale rembourse à 70 %, comme un médicament, les frais de vaccin, aux prix des collectivités, à 105 F (H.T.) les 20 seringues, la dépense est de :

$$\frac{525 \times 70}{100} = 367{,}50 \text{ F}$$

Le coût de l'opération devient :

1 538,20 F + 367,50 F = 1 905,70 F

2° Sur les 100 sujets non vaccinés, nous aurons en moyenne 20 grippés authentiques lors des grandes épidémies comme l'épidémie Hong-Kong 1969.

La Sécurité Sociale paiera en moyenne :

307,64 F × 20 = 6 152,80 F

Comparons ces deux chiffres :

— lot vacciné .. .. 1 905,70 F
— lot non vacciné .. .. .. 6 152,80 F

soit une différence de 4 247,10 F pour 100 personnes.

Le défaut de vaccination fait plus que tripler les frais de Sécurité sociale.

Bien entendu, cette économie diminuera de beaucoup lorsque la grippe sévira simplement à l'état d'endémie.

V. — RENTABILITE DE CETTE VACCINATION POUR L'ENTREPRISE

Elle a été si évidente, alors que la société Epargne avait pris entièrement à sa charge les frais de la vaccination, que pour l'année 1970, la Société a décidé d'étendre la vaccination à tous ses employés et toujours entièrement à sa charge.

CONCLUSION

L'épidémie de grippe Hong-Kong a atteint en 1969-1970 environ 20 % de la population. Seule réellement efficace pour lutter contre le fléau, la vaccination est aujourd'hui en mesure de satisfaire tout le monde, médecins, économistes et futurs vaccinés bien sûr.

Cette vaccination antigrippale efficace est actuellement couramment appliquée à certains sujets au passé pathologique chargé (bronchitiques chroniques, cardiaques, enfants déficients, etc.), chez les vieillards et les femmes enceintes.

Les conditions socio-économiques actuelles amènent à penser qu'il serait bon de la généraliser aussi aux sujets sains, adultes, travailleurs.

Il faut espérer que l'émulation mais aussi la coopération des chercheurs continueront de donner aux médecins un vaccin efficace, pratique et peu onéreux qui permettra des campagnes de vaccination de masse.

CONCLUSION

« L'homme débarque sur la lune, a dit C. JACOB, mais un virus infime fait chanceler l'orgueilleux PROMETHÉE ».

La grippe reste toujours un sujet d'actualité en raison de sa fréquence, de la diversité de ses manifestations cliniques et de la brusquerie de ses attaques, ainsi que de son incidence sur l'économie d'un pays.

Aussi, le problème de la prophylaxie de la grippe reste-t-il le souci majeur de tout spécialiste : ce problème comme nous l'avons vu, s'il est partiellement résolu, présente encore d'importantes difficultés en raison de la brusque apparition d'une variation antigénique majeure qui est un des plus remarquables aspects des virus grippaux.

La vaccination est le seul moyen actuel de protéger efficacement l'homme contre la grippe et notre enquête n'a fait que le confirmer. Mais nous avons vu que lorsqu'une pandémie menace en raison d'une importante modification antigénique, il est pratiquement impossible de préparer de très grandes quantités de vaccin avec la nouvelle souche, sans que plusieurs mois s'écoulent depuis l'isolement de ce variant. En raison de ce fait, et aussi dans le but d'agir non seulement à titre prophylactique, mais aussi à titre curatif, il y a lieu de continuer à rechercher d'autres moyens de protection.

Vu : *le Président de la Thèse :*

Madame le Professeur L. ENJALBERT.

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse, le 5 septembre 1970

P. le Recteur,

Président du Conseil de l'Université,
Le Doyen,

G. LAZORTES.

BIBLIOGRAPHIE

ADANS J.M. and LOOSLI C.G. : Viral pharyngitis, laryngitis and pneumotisis ; the myxoviruses, adenoviruses in respiratory disease. *Med. Clin. N. Amer., 43* (1959), 1335-1348.

ARMENGAUD M. : Cours de Pathologie Médicale, 1 vol. (1968), Cours d'Epidémiologie Spéciale, 1 vol. (1969), Faculté de Médecine de Toulouse.

BALEZINA T.I., BORISOV Yu V., ERMOLIEVA Z.V., ZALMANZON E.S., KORABELNIKOVA N.I., and PILATSKAYA E.P. : On possibilities of influenza prophylaxis by means of stimulation of production of endogenous interferon. *Vop. Virus, 11* (1966), 235-238.

BARBONI F. and Coll. : Value and limitations of serological investigations in the diagnosis of respiratory viroses. *Gaz. Mal. Inf., 17* (1965), 804-805.

BEEBE G.W., SIMON A.H. et VIVONA S. : Etude statistique du personnel d'armée recevant le vaccin antigripal, 1951-1953. *Am. J. Med. Soc. 247* (1964), 385-406.

BOCQUET L., PIERON R. : Le traitement actuel de la grippe. *Vie Méd. 41* (1960), 55.

BOISSIERE H. : Les viroses pulmonaires infantiles. Concours médical, *92-14* (1970), 3148-3165, *92-15* (1970), 3389-3393.

BORLAND R. and MAHY B.W.J. — Deoxyribonucleic acid-dependent ribonucleic acid polymerase activity in celles infected with influenza virus. *J. Virol. 2* (1968), 33-39.

BRANDON F.B. : Human fébrile response to influenza virus or its ether isolated hemagglutinins. *Proc. Soc. Exp. Biol. 125* (1967), 683-686.

CATEIGNE G. : La vaccination antigrippale. *La Revue du Praticien, 18* (1969), 979-985.

CATEIGNE G. : Le diagnostic de la grippe au laboratoire. *Rev. Hyg. et Méd. Soc., 7* (1959), 277-302.

CATHALA F. : Les infections à myxovirus. *La Presse Médicale, 73* (1965), 2483-2486.

CATHALA F. : Chimiothérapie antivirale. *La Presse Médicale, 73* (1965), 2739-2740.

COOK P.B. : Essai contrôlé de vaccin contre l'influenza. *Brit. J. Ind. Med., 22* (1965), 217-219.

COURY C. : La grippe et ses complications respiratoires. *Rev. du Prat., 14* (1964), 1281.

COYNE J.F. : Immunisation contre la grippe et perte de temps dans *l'industrie. J. Occup. Med. 11* (1969), 311, in *Internat Med. Dig., 86* (1970), 60.

CROMWELL H., BRANDON F., McLEAN W., SADUSK J. : Influenza immunization. A new vaccine. *The J. of Amer. Med. Assoc., 210* (1969), 1438-1442.

CULVER J.O., LENNETTE E.H., NAVARRE G. and KEMPE C.H. : The response to influenza vaccines as determined by levels of

complement fixing antibody in the acute phase sera of patients with respiratory diseases. *J. Immunology, 84* (1960), 98-105.

DAVENPORT F.M. : Comparisons of serologic and febrile responses in humans to vaccination with influenza A viruses or their hemagglutinins. *J. Lab. Clin. Med., 63* (1964), 5-13.

DAVIES P. and BARRY R.D. : Nucleic acid of influenza virus nature. *Lond., 211* (1966), 384-387.

DEBRAY P. et MELEKIAN B. : Grippe. *E.M.C., Mal. Inf.*, fasc. 8069, A 10.

DELPY J. : Le diagnostic serologique de la grippe. Ed Soc. Path. Hum. An. Comp. *PHAC 1*, 1969, 73-84.

DIDIER J., BELLET S., LAPCHINE L., ENJALBERT L. : Purification du virus grippal APR 8 : Problème de l'antigène « cellule hôte » lié aux virions. *Rev. Europ. d'Etud. Clin. et Biol., XV* (1970), 558-566.

DUXBURY A.E. et KEEN T.E.B. : Etude de l'efficacité de la vaccination contre la grippe de deux groupes d'employés à Melbourne en 1959. *Med. J. Australia, 47-11* (1960), 206-208.

EASTERDAY B., LAVER W.G., PEREIRA H.G. and SCHILD G.C. : Antigenic composition of recombinant virus strains produced from human and avian influenza A viruses. *J. Gen. Virol, 5* (1969), 83-91.

ENJALBERT L. : Vaccination antigrippale. *Rev. Méd. Toulouse, S.VI* (1970), 229-233.

ENJALBERT L., LARENG M.B., DIDIER J. et GENARD M. : Diagnostic épidémiologique d'une succession rapide de grippes dues à deux types différents de virus influenzae. *Ann. Biol. Clin., 21* (1963), 631-637.

FABIYI A., LIEF F.S. et HENLE W. : *W. J. Immunol., 81* (1958), 467.

FARNIK J., BRUJ J. and SKOCIL V. : On the epidemiology of influenza. Zentralbatt für bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene, *213* (1970), 28-35.

FLEWETT T.H. and APOSTOLOV K. : A reticular structure in the wall of influenza C. Virus. *J. Gen. Virol., 1* (1967), 297-304.

FONDATION MERIEUX : Table ronde sur la prophylaxie de la grippe. Marseille. Ed. Soc. Path. Hum. An. Comp. *PHAC 1* (1969), 11-19, 118-125, 132-135.

FORTUIN G.J., SOETERS G.C. et VAN BEEK A. : Vaccination antigrippale par un vaccin inactivé dans une entreprise industrielle. *Brit. Med. J., 5284* (1962), 1042-1045.

FRANCIS T.J. : Immunisation de groupes choisis de population contre la grippe. Raisons de recommandations courantes. *Arch. Environmental Health, 14* (1967), 747-748.

FULK R., FEDSON D., HUBER M., FITZPATRICK J., HOWARD B. and KASEL J. : Antibody responses in children and elderly persons following local or parenteral administration of an inactived influenza virus vaccine, A2 Hong-Kong 68 variant. *J. of Immunology, 102* (1969), 1102-1105.

GUILLEMAND P. : Les éléments thérapeutiques actuels des infections à virus. *Revue du Praticien, 16* (1966), 1974.

GUILLEMAND J., FAVIER G., BOUTEILLET J. : Manifestations pulmonaires grippales observées à Grenoble en février et mars 1965. *Grenoble médico-chirurgical, 4* (1966), 25.

HENLE W et LIEF F.S. : *J. Immunology, 84* (1960), 491.

HENLE W., LIEF F.S. et FABIYI A. : *Lancet, 1* (1958), 818.

HOWELL R.W. et STOTT A.N.B. : Essai d'un vaccin à adjuvant huileux de l'influenza en saison non épidémique. *Brit. J. Ind. Med., 21* (1964), 259-264.

HOWELL R.W. et MACKENZIE A.B. : Essai comparatif de vaccins à adjuvant huileux ou aqueux polyvalents contre l'influenza. *Brit. J. Ind. Med., 21* (1964), 265-268.

HOWELL R.W. : Efficacité à long terme d'un vaccin adjuvant à l'huile contre la grippe dans une population industrielle. *Brit. Med. J. Int., 24* (1967), 66-70.

HOYLE L. : The influenza viruses. Virology monographs., vol. *4* (1968), Springer, Wien/New York.

ISAACS A., NEGRONI G. and TYRELL D.A.J. : Infection of volunteers with asian influenza virus. *Lancet, 2* (1957), 886-887.

JACKSON G.G., MULDOON R.L., AKERS L.W., LIU O., JOHNSON G.C. and ENGLE C. : Effect of N1, N1-anhydrobis (beta-hydroxyethyl) biguanide hydrochloride on asian influenza virus in volonteers. *Antimicrobial agents and chemotherapy* (1962), 883-891.

JACOB C. : Les griffes de la grippe. *Le concours médical, 92-12* (1970), 2599-2602.

JAO R., WHEELOCK F. and JACKSON G.C. : Production of interferon in volunteers infected with asian influenza. *The J. of Infect. Diseases, 121* (1970), 419-426.

JORDAN W.S., BADGER G.F. and DINGLE J.H. : A study of illness in a group of Cleveland families XVI. The epidemiology of influenza, 1948-1953. *Amer. J. Hyg., 68* (1958), 169-189.

KASEL J.A., ALFORD R.H. and KNIGHT V. : Experimental infection of human volunteers with equine influenza virus. *Nature London, 206* (1965), 41-43.

KILBOURNE E.D., CHRISTENSON W.N. and SANDE M. : Antibody response in man to influenza virus neuraminidase following influenza. *J. Virol, 2* (1968), 716-762.

KILBOURNE E.D., LAVER W.G., SCHULMAN J.L. and WEBSTER R.G. : Antiviral activity of antiserum specific for an influenza virus neuramidase. *J. Virol., 2* (1968), 281-288.

KLEIN M., CHAEFSKY S. et MULLER M. : *J. Immunol., 97* (1966), 131.

KNIGHT V., KASEL J.A., ALFORD R.H., LODA F., MORRIS J.A., DAVENPORT F.M., ROBINSON R.Q. and BUESCHER E.L. : New research on influenza. Studies with normal volunteers. Combined clinical staff conference at the National Institutes of Health. *Ann. Intern .Med., 62* (1965), 1307-1325.

LARENG M.B. : Intérêt du diagnostic biologique dans le domaine de certaines viroses (grippe-ornithose). Thèse Toulouse, 1955.

LAVER W.G. and KILBOURNE E.D. : Identification in a recombinant inlfuenza virus of structural proteins derived from both parents. *Virology, 30* (1966), 493-501.

LAVER W.G. and VALENTINE R.C. : Morphology of the isolated hemaglutinin and neuraminidase subunits of influenza virus. *Virology, 38* (1969), 105-119.

LAVER W.G. and WEBSTER R.G. : The structure of influenza virus. IV. Chemical studies of the host antigen. *Virology, 30,* 105-115.

LEPINE P. : Prévention et traitement de la grippe. *Concours Méd, 92-5* (1970), 961-969.

LINDENMANN J., BURKE D.C. and ISAACS A. : Studies on the production, mode of action and properties of interferon. *Brit. J. Exp. Path., 38* (1957), 551-562.

MANN J.J., WALDMANN R.H., TOYO Y., HEINER G.G., DAWKINS A.T., KASEL J.A. : Antibody response in respiratory secretions of volunteers given live and dead influenza virus. *J. of Immunol., 100* (1968), 726-735.

MARLAND P. : Pneumopathies et pleurésies au cours d'une épidémie de grippe A. *Poumon et Cœur, 14* (1958), 703-710.

MASMUS VON H. : La grippe : diagnostic, épidémiologie, prophylaxie. *Concours Médical, 8* (1963), 1209-1214.

MASUREL N. : Relation between Hong-Kong virus and former human A2 isolated and the A/equi 2 virus in human sera collected before 1957. *Lancet* (1969), 1907-1910.

McDONALD J.C. : Essais du vaccin antigrippal préparé à partir de virus vivants dans la Royal Air Force. *Brit. Med. J., 5284* (1962), 1036-1042.

MENGELSDORF A.F. et KRIEDT P.H. : Vaccination contre la grippe, taux de réaction et pourcentage d'absentéisme. *Arch. Ind. Health, 20* (1959), 28-35.

MILLER G.L. and STANLEY W.N. : Quantitative aspects of the red blood cell agglutination test for influenza virus. *J. Exp. Med., 79* (1944), 185-195.

O.M.S. : Ser. Rapp. Tech., *170* (1959).

O.M.S. : Comité d'experts de la standardisation biologique Vingtième rapport. « Normes relatives au vaccin antigrippal inactivé ». Rapport Tech., *384* (1968).

O.M.S. : Conférence Internationale sur la grippe de Hong-Kong. Bull. O.M.S., *41* (1969), 335-748.

OSWALD N.C. : Clinican's approach to respiratory viruses. *Brit Med. J., 3* (1967), 35-36.

PACCAUD M.F. : Les virus grippaux et paragrippaux. Table ronde sur la prophylaxie de la grippe. Marseille. Ed. Soc. Path. Hum. An. Comp. *PHAC, 1* (1969), 41-55.

PANIKER C.K.J. : Serological relationship between the neuraminidase of influenza viruses. *J. Gen. Virol., 2* (1968), 385-394.

PECK F.B. : Purified influenza virus vaccine : a study of viral reactivity and antigenicity. *JAMA, 206* (1968), 2277-2282.

PEREIRA H.G. : Influenza : antigenic spectrum. *Progr. Med. Virol, 19* (1969), 46-79.

PLUEDKHAHN V.K. et BANKS J. : Septicémie fatale à streptocoques hémolytiques après injection de masse de vaccin antigrippal. *Med. J. Australia, 57* (1970), 405-411.

PONS M.W and HIRST G.K. : Polyacrylamide gel electrophoresis of the replicative form of influenza virus R.N.A. *Virology, 35* (1968), 182-184.

RAMES C. : De la vaccination antigrippale. Faculté Med. Paris, Thèse n° 96 (1969).

ROY J.C. : Intérêt socio-économique de la vaccination antigrippale. *La Revue de Médecine, 24* (1970), 1391-1394.

SAMAILLE R. : The diagnosis of respiratory viral infectious. *Journ. Vie Med., 45* (1964) 259-269.

SCHILD G. C. and PEREIRA H.G. : Caracterization of the ribonucléoprotein and neuraminidase of influenza A viruses by immunodiffusion. *J. Gen. Virol, 4* (1969) 355-363.

SCHILD G.C. and NEWMAN R.W. : Immunological relationship between the neuraminidases of human and animal influenza viruses. Bull. O.M.S. *41* (1969) 437-445.

SIEGERT R and BRAUNE P : The pyrogens of myxoviruses : 1 - Induction of hyperthermia and its tolerance. *Virology, 24* (1964) 209-217.

SMITH W., ANDREWES C.H. and LAIDLAW P. : A virus obtained from influenza patients. *Lancet, 225* (1933) 66-68.

SOHIER R. : Diagnostic des maladies à virus. Editions médicales Flammarion. Edt. Paris 1964 (et mises à jour 1966 - 1967 - 1969).

SOHIER R., THIVOLET J., FREYDIER J., et CHALLUT-THAL F. : Ann. Inst. Pasteur, *96* (1959) 513.

SOULA F.B. : Considérations cliniques et biologiques sur les viroses respiratoires de l'adulte observées en milieu hospitalier toulousain. Fac. Méd. Toulouse, Thèse n 57 (1969).

STANLEY E.D., MULDOOM R.L., AKERS L.W., and JACKSON G.G. : Evaluation of antiviral drugs : the effect of amantadine on influenza in volunteers. *Ann. N.Y. Acad. Sc., 130* (1965) 44-51.

STUART-HARRIS C.H. : Influenza and its complications I and II : *Brit. Med. Journ., 149* (1966) 217.

SUGIURA A., UEDA M. and ENOMOTO C. : The effect of actinomycin D on the synthesis of influenza virus specific R.N.A., *Arch. Ges. Virusforsch, 26* (1969) 105-117.

TAKANO K., JENSEN K.E. and WARREN J. : Passive interferon protection in mouse influenza. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med, 114* (1963) 472-475.

TAMALET J., CHARPIN J., DIDIER A., et BOYER G. : Viroses pleuropulmonaires. Etude virologique. *Marseille Méd., 10* (1962) 787.

THIBAULT Ph. : Données récentes sur la grippe. *La Presse Médicale, 78* (1970) 1329.

WALDAM R.H., KASSEL J.A., FULK R.V., TOGO Y., HORNICK R.B., HEINER G.G., DAWKINS J.A.T., MANN J.J. : Influenza antibody in human respiratory secretions after subcutaneous or respiratory immunization with inactived virus. *Nature, 218* (1968) 594-595.

WEAWER N.K. et LIONE J.G. : La grippe asiatique recurrente à l'intérieur d'une population industrielle. Evaluation de l'efficacité de la vaccination. *Ann. of. Int. Med., 54* (1961) 843-855.

WEBSTER R.G. and LAVER W.G. : Preparation and properties of antibody directed specifically against the neuraminidase of inlfuenza virus. *J. Immunol., 99* (1967) 49-55.

WOODHOUR A.F., McALEER W.J., FRIEDMAN A., WEIBEL R.E., STOKES J.J., HILLEMAN M.R. : Antibody response in man to Hong-Kong influenza following 1967 formula influenza vaccine in adjuvant 65. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 131* (1969) 501-506.